

Aus der Chirurgischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses Neukölln, Berlin
Direktor: Professor Dr. W. I r m e r

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONZENTRATION
DES CEPHALEXIN, EINES NEUEN ORALEN CEPHALOSPORIN-
DERIVATES, IN DER GALLE, IM KNOCHENMARK UND IM
PERITONEALRAUM

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietrich Lubach

aus Kyritz/ Kr. Ostprignitz

1971

Aus der Chirurgischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Neukölln, Berlin
Direktor: Professor Dr. W. Irmer

KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONZENTRATION
DES CEPHALEXIN, EINES NEUEN ORALEN CEPHALOSPORIN-
DERIVATES, IN DER GALLE, IM KNOCHENMARK UND IM
PERITONEALRAUM

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietrich Lubach

aus Kyritz/Krs. Ostprignitz

Referent: Professor Dr. W. I r m e r

Korreferent: Professor Dr. H. K e w i t z

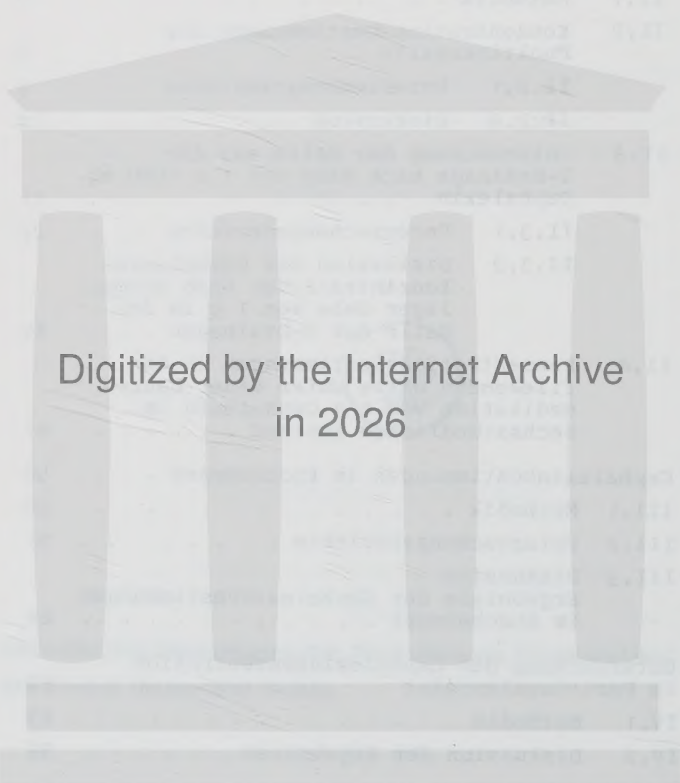


Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 22. Juni 1971

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung	1
II Untersuchungen der Konzentration von Cephalexin in der Galle	7
II,1 Methodik	7
II,2 Konzentrationsbestimmungen der Punktionsgalle	8
II,2,1 Untersuchungsberichte . .	8
II,2,2 Diskussion	19
II,3 Untersuchung der Galle aus der T-Drainage nach Gabe von 1 x 1000 mg Cephalexin	21
II,3,1 Untersuchungsberichte . . .	22
II,3,2 Diskussion der Cephalexin- konzentrationen nach einma- liger Gabe von 1 g in der Galle der T-Drainagen . . .	42
II,4 Konzentrationsbestimmungen in der fließenden Galle unter einer Dauer- medikation von 1 g Cephalexin im sechsstündlichen Abstand	47
III Cephalexinbestimmungen im Knochenmark . . .	50
III,1 Methodik	50
III,2 Untersuchungsberichte	51
III,3 Diskussion Ergebnisse der Cephalexinbestimmungen im Knochenmark	66
IV Untersuchung der Cephalexinkonzentration im Peritonealexsudat	69
IV,1 Methodik	69
IV,2 Diskussion der Ergebnisse	69
Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	74



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINLEITUNG

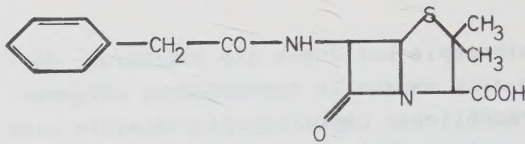
Die Antibiotikatherapie hat durch die Einführung der Cephalosporine eine wertvolle Bereicherung erfahren. Die bisher gebräuchlichen Cephalosporinpräparate sind nur parenteral applizierbar.

Mit dem Cephaloglycin und dem Cephalexin sind jetzt zwei Antibiotika der Cephalosporingruppe vorhanden, die enteral in ausreichender Menge bei Tier und Mensch resorbiert werden.

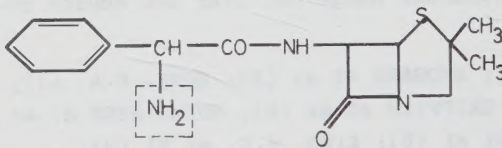
AUHAGEN et al (1); BROGARD et al (2); BUNN, P.A. (4); CLARK et al (5); GRIFFITH et al (6); HOFMEISTER H. et al (7); HUGH, R.S. et al (8); KIND, A.C. et al (9); KNUDSEN et al (10); KUNIN et al (11); LEVISON et al (12); MARGET, W. et al (13); MEYERS, B.R. et al (14); MÖSSNER et al (15); MUGGLETON, P.W. et al (16); PERKINS, R.L. et al (19); SUCKER, Diss. (22); THORNHILL, Th.S. et al (25); WALTER/HEILMEYER (26); WELLES, J.S. et al (27); WICK, W.E. (28).

Es wird im Folgenden, nachdem auch unsererseits die Resorption und die renale Ausscheidung des Cephalexin untersucht wurde (SUCKER (22)), jetzt die Konzentration dieses Antibiotikums in der Galle, im Knochenmark und im Peritonealexsudat geprüft. Die von uns gefundenen Blutspiegel und Urinkonzentrationen stimmen mit den Angaben anderer Untersucher überein.

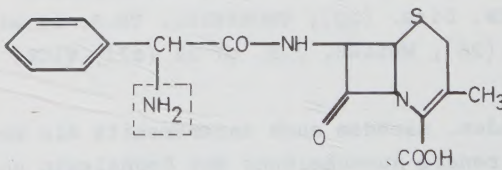
Schon von der Biogenese und der Struktur her, zeigen die Cephalosporine eine enge Verwandtschaft mit den Penicillinen. Im Folgenden sollen die Strukturformeln des Penicillin, Ampicillin und des Cephalexin miteinander verglichen werden (s. Abb. 1).



Penicilin G



Ampicillin



Cephalexin

Abb 1

Man sieht hier die große Ähnlichkeit des Penicillin G und insbesondere des oral verabreichbaren Penicillin-abkömmlings Ampicillin mit dem Cephalexin. In den späteren Erörterungen wird das Cephalexin deshalb auch mit dem Ampicillin verglichen.

Die Eigenuntersuchungen ergaben bei Patienten mit gesundem Digestivtrakt eine gute Resorption. Die Serumkonzentrationen und die glomeruläre Ausscheidung in dem Urin ähnelt stark der des Penicillin (s. Abb. 2).

Serumkonzentrationen des Cephalexins und minimale Hemmkonzentrationen

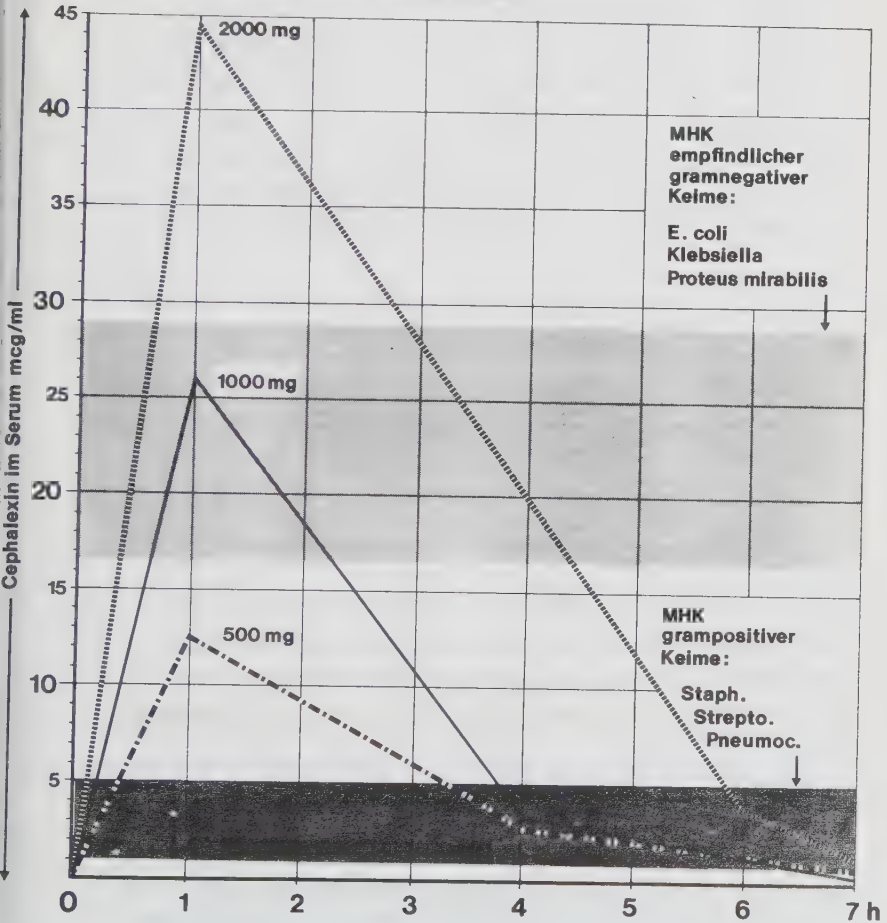


Abb. 2

Cephalexinkonzentrationen im Serum bei je 5 gesunden Probanden nach peroraler Verabreichung von 500 bzw. 1000 mg Cephalexin (SUCKER(22)). 2000 mg Werte nach NAUMANN (18).

Die maximale Serumkonzentration wird in etwa einer Stunde erreicht und bewegt sich nach vier bis sechs Stunden im Bereich therapeutisch unwirksamer Quantitäten. Achtzig bis neunzig Prozent des resorbierten Cephalalexin werden in vier bis sechs Stunden durch die Niere wieder ausgeschieden.

Die Toxizität des Cephalalexin ist ebenso wie bei den Penicillinen gering. Als Vergleich dient die folgende Tabelle der akuten Toxizität im Tierversuch.

Orale DL₅₀

<u>Species</u>	<u>Cephalalexin</u> <u>g/kg</u>	<u>Ampicillin</u> <u>g/kg</u>
Ratte	5,0	10,0
Katze	0,5	0,75
Hund	0,5	0,75

Tabelle 1

Nach HUGH et al (8) wird bei Ratten 18,2 % des oral verabfolgten Cephalalexin mit der Galle ausgeschieden. Die Gallekonzentrationskurve steigt bis zu 16 Stunden an.

Das Cephalalexin ist als ein orales Antibiotikum mit weiter antibakterieller Wirkung zu betrachten. Es hat ein dem Cephalotin und Cephaloridin ähnliches Wirkungsspektrum, jedoch eine geringere In-vitro-Aktivität als diese Antibiotika. Grampositive Erreger, insbesondere penicillinasebildende Staphylokokken, werden in vitro bei 6 mcg/ml gehemmt. Gramnegative Keime werden bei Konzentrationen zwischen (6-)25 und 100 mcg/ml gehemmt.

Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa* und ein Teil *E.coli*, *Klebsiella* -/*Aerobacter* und *Proteus*-Stämme sind resistent. Die Enterokokkenstämme werden wesentlich besser vom Ampicillin gehemmt.

Anders verhält es sich bei der *Aerobacter/Klebsiella*-Gruppe: Hier ist das Ampicillin unwirksam, während durch das Cephalexin noch etwa eine 50 %-ige Hemmung hervorgerufen wird.

BROGARD et al (2); CLARK et al (5); GRIFFITH et al (6);
HOEFMEISTER et al (7); KIND et al (9); KUNIN et al (11);
MARGET et al (13); MEYERS et al (14); MÖSSNER et al (15);
MUGGLETON et al (16); NAUMANN et al (17,18);
PERKINS et al (19); REUTTER et al (21); THORNHILL et al
(25); WELLES et al (27).

Die Eiweißbindung liegt bei 41 % (NAUMANN et al (18)) bzw. bei 15 % (KIND et al (9)). Es scheint mit absteigender Wirkstoffkonzentration im Serum, eine abnehmende prozentuale Eiweißbindung zu bestehen. Die Bindung des Cephalexin an die Serumproteine liegt zwischen der des Cephalotin und des Cephaloridin. Cephalexin bleibt in einem Phosphatpuffer, der auf ein pH von 7,0 eingestellt ist, bei einer Temperatur von - 15 Grad C 24 Stunden stabil. Nach 15 Tagen ist ein Aktivitätsverlust von 15 % zu finden. Bei + 4 Grad C

sowie bei Zimmertemperatur tritt eine Inaktivierung bereits innerhalb der ersten 24 Stunden ein (bis zu 20 %) und erreicht nach 15 Tagen bei 20 Grad C 90%. Im menschlichen Serum erfolgt die Inaktivierung noch rascher. Bei -20 Grad C ist sie mit einem Aktivitätsverlust von 22 % in 15 Tagen der im Puffermilieu noch vergleichbar. Bei + 4 Grad C sind jedoch schon nach 24 Stunden nur noch 77 %, nach 15 Tagen nur noch 65 % Restaktivität nachweisbar. Bei Zimmertemperatur beträgt der Aktivitätsverlust in 24 Stunden sogar 30 % und erreicht nach 15 Tagen 94 %.

Material und Methodik.

Die Bestimmungen erfolgten im Agar-Diffusionstest mit Hilfe der Lochmethode bei einer Wasserstoffionenkonzentration von pH 6,5 (29). Die Standardverdünnungen erfolgten in gepooltem Humanserum (5 %ige o Phosphorsäure, pH 6,5). Die Einsaatmenge der Testkeime (*Sarcina lutea* ATCC 9341) wurde konstant gehalten. Das Serum der Patienten wurde unmittelbar nach der Gewinnung abgetrennt und sofort verarbeitet oder bei -20 Grad C in der Tiefkühltruhe eingefroren, was auch für alle anderen Proben gilt.

Die labortechnischen Untersuchungen wurden von dem Kollegen U. Sucker (Medizinal-Untersuchungsamt 3 Berlin, Leiter: Medizinaldirektor Dr. H. Gross) durchgeführt, dem ich für die Mitarbeit hiermit danke.

II UNTERSUCHUNGEN DER KONZENTRATION VON CEPHALEXIN IN DER GALLE

II,1 METHODIK

Es wurde versucht, die Konzentration von Cephalexin in der Galle zu bestimmen. Hierbei wurden insgesamt drei verschiedene Methoden benutzt, deren Durchführung und Ergebnisse im Folgenden besprochen werden sollen.

Als erstes wurde Patienten, die cholecystektomiert werden sollten, 3 g Cephalexin in genauen Zeitabständen oral verabreicht. Die Medikation erfolgte immer um 20 Uhr am präoperativen Tage, um 2 Uhr nachts und 8 Uhr morgens am Operationstage; d.h. dreimal ein 1 g Cephalexin in 6-stündlichen Abständen. Während der Operation wurde der Inhalt der Gallenblase abpunktiert, in ein steriles Röhrchen gefüllt und die Cephalexinkonzentration in dem Gallepunktat bestimmt. Bei einem Teil der Untersuchungen wurden gleichzeitig die Serumspiegel bestimmt. Die Gallenblasenpunktionen erfolgten 1 - 7 Stunden nach der letzten Gabe des Cephalexin. Die genaue Zeitdifferenz wird bei der Besprechung jeder Untersuchung angegeben.

Bei der zweiten Untersuchung wurde die Cephalexinkonzentration in der fließenden Galle während der postoperativen Phase bestimmt. Es wurden dabei Patienten ausgewählt, bei denen eine Cholecystektomie und eine Choledochusrevision mit anschließender T-Drainage durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten 1 g Cephalexin per os, anschließend wurden im Abstand von einer 1/2 bis 1 Stunde oder 2 Stunden Galleportionen gesammelt. Die Galle wurde steril aufgefangen und die Cephalexinkonzentration in ihr bestimmt. Die genauen Zeitabstände zwischen Verabreichung des Antibiotikum und Entnahme der Galle werden bei jeder Untersuchung besprochen.

Zum Vergleich wurden gleichzeitig Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt. Bei der Besprechung der einzelnen Untersuchungen und der anschließenden Diskussion wird über Veränderung im Bereich der Leber und des Gallengangsystems gesprochen werden.

Da im Tierversuch C-14 markiertes Cephalexin eine Konzentrationssteigerung in der Galle bis etwa 16 Stunden zeigt, wurde in einer weiteren Untersuchung bei fünf der gleichen Patienten während der postoperativen Phase nach einer Dauermedikation von 6-stündlich 1 g Cephalexin die Konzentration in der Galle bestimmt, die einem T-Drain entnommen wurde. Die Cephalexinmedikation erstreckte sich auf 2 bis 4 Tage. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte in einer jeweils 12 Stunden gesammelten Galleportion.

II,2 KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN DER PUNKTIONSGALLE

Zunächst werden die Untersuchungen beschrieben, bei denen die Patienten präoperativ 3 g Cephalexin erhalten haben und bei denen eine Gallenblasenpunktion durchgeführt wurde.

II,2,1 UNTERSUCHUNGSBERICHTE

Nr. 1

Patient S., A., geb. 11.11.98

Nr. NK 1796/70

Die Aufnahme erfolgte am 16.2.70 mit der Diagnose Cholecysto-Choledocholithiasis-

J.A. :

Nach dem Genuß fettreicher Speisen bekam die Patientin 2 Tage vor der stationären Aufnahme eine schwere Gallenkolik. Ikterus. 1969 akute Cholecystitis mit Pankreasbeteiligung. Damalige Diagnose : Cholelithiasis und

Cholecystitis, Leberzellschaden, Verdacht auf cholangi-
tische Cirrhose, Linksherzinsuffizienz, normochrome
Anaemie, Anacidität.

Röntgenologisch wurden konkrementverdächtige Aussparun-
gen im Bereich des Ductus choledochus und der Gallen-
blase festgestellt. Die Gallenanamnese geht bis 1950
zurück.

Sonst ist anamnestisch nur eine Unterleibsoperation
wegen Uterusmyome und eine neurologisch-psychiatrische
Behandlung wegen Angstzustände bekannt.

Die Operation erfolgte am 11.3.1970.

Die Gallenblase wurde um 8/50 Uhr punktiert, also 50
Minuten nach der letzten Cephalalexingabe und knapp 7
Stunden nach der vorletzten Gabe des Antibiotikum.
Die Serumkonzentration wurde nicht bestimmt.

K o n z e n t r a t i o n i n d e r G a l l e :
3,8 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Im Gallenblasenhalsbereich bestehen erhebliche schwie-
lige Veränderungen, sodaß eine einwandfreie Identifizie-
rung des Ductus cysticus sowie des Ductus choledochus
nicht möglich ist. Der Ductus choledochus ist erweitert.
Multiple Konkreme in der Gallenblase, zwei Konkremen-
te im Ductus choledochus.

Diagnose : Cholecysto-Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochusrevision,
T-Drainage.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : Daumenballengroße Gallenblase, Wand verdickt,
Schleimhaut narbig.

Mikrosk. : Hochgradige chronisch infiltrierende, fibro-
sierende und vernarbende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : Die Serumtransaminasen waren z.Zt. der Aufnahme flüchtig erhöht, z.Zt. der Operation im Normbereich. Der Bromthaleintest ist mit einer Retention von 2,16 mg % pathologisch. Der Quickwert war zeitweilig auf 26 % erniedrigt. Die Elektrophorese zeigt eine Hypalbuminaemie, die übrigen Eiweißfraktionen befinden sich im Normbereich, Gamma-Globulin befindet sich an der oberen Grenze der Norm. Bilirubin : 0,68 mg %, Hb : 13,0 g %, Hkt : 42 %, Ery : 4,24 Mill/mm³, Leuko : 13300/mm³, Gesamteiweiß : 5,71 g %, K⁺ 4,1 mVal/l, Na⁺ 139 mVal/l, Cl⁻ 104 mVal/l, Harnstoff und Kreatinin im Normbereich.

Nr. 2

Patient R., A., geb. 29.12.07 Nr. NK 3927/70

Die Aufnahme der 62-jährigen Patientin erfolgte am 14.4.70.
J.A. :

Seit etwa einem Jahr Schmerzen im rechten Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen. Patientin hat eine 37-jährige Gallenanamnese. Sie war niemals ikterisch.

Die übrige Anamnese ist außer einer Pleuritis im Jahre 1933 unauffällig.

Operation am 16.4.1970. Die Gallenblase wurde um 15 Uhr punktiert, also 7 Stunden nach der letzten Gabe von Cephalixin. Gleichzeitig wurde Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung abgenommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 3,2 mcg/ml

 S e r u m : 0,8 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Gallenblase mit dem Netz und dem Duodenum verklebt. Außerdem liegt unter dem Oberbauchschnitt der Wurmfortsatz ... ebenfalls mit der Gallenblase verklebt. Konkremente im Ductus choledochus sind nicht nachweisbar. Appendektomie.

Diagnose : Pericholecystitis, Cholecystitis, Cholecystolithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Appendektomie.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : Hühnereigroße Gallenblase, Wand verklebt, kalkig, verschwielt, narbig umgestaltete Schleimhaut.

Mikrosk. : Völlig sklerosierte, hyalinisierte und von Kalkeinlagerungen durchsetzte Gallenblase.

Laborwerte :

Leber : SGOT 27 WE, SGPT 4 WE, Bilirubin im Serum 1,1 mg %, alkalische Phosphatase 2,28 mMo1 E, Quick 100 %, Mancke-Sommer 100 %,

Hb 15,6 g %, Hkt 45 %, Ery 4,71 Mill/mm³, Leuko 8000 /mm³, K⁺ 3,95 mVal/l, Na⁺ 148 mVal/l, Cl⁻ 88 mVal/l,

Harnstoff 38 mg %, Kreatinin 1,0 mg %, Gesamteiweiß 7,05 g %.

Nr. 3

Patient M., I., geb. 20.6.21

Nr. NK 3127/70

J.A. :

Die 48-jährige Patientin wird am 23.3.70 mit der Diagnose einer akuten Cholangitis mit Verdacht auf Cholethiasis stationär aufgenommen. Die Patientin hat eine Gallenanamnese von 18 Jahren. Sie hatte nie einen Ikterus.

Seit etwa 4 Wochen hat die Patientin Schmerzen im rechten Oberbauch, die in den Rücken ausstrahlen. Das Cholecysto-Cholangiogramm ist negativ.

Operation am 14.4.1970.

Punktion der Gallenblase um 13/15 Uhr, also 5 1/4 Stunden nach letzten Gabe von Cephalexin. Es wird Blut zur Bestimmung des Serumspiegels entnommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 0,8 mcg/ml

 S e r u m : 3,2 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Prallgefüllte Gallenblase, die mehrere haselnußgroße Konkremente beinhaltet. Die Gallenblasenwand ist stark entzündlich verändert und verdickt. Zunächst wird ca. 60 ml graugrün gefärbte Gallenflüssigkeit abpunktiert ... zahlreiche Verwachsungen im Bereich des Gallenblasenhalses mit dem Duodenum und dem Choledochus. Hier findet sich ein haselnußgroßer Cysticusverschlußstein, im Bereich der Einmündungsstelle des Ductus cysticus in den Ductus choledochus bestehen starke Entzündungen.

Diagnose : Cholecystitis und Pericholecystitis bei Cholelithiasis. Beginnendes Gallenblasenempyem bei Zysticusverschlußstein.

Therapie : Cholecystektomie, T-Drainage.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : Hühnereigroße Gallenblase mit fibrinösen Belägen auf der Serosa, Wand ödematös aufgelockert, Schleimhaut narbig mit kleinen Ulzerationen.

Mikrosk. : Chronisch infiltrierende, fibrosierende und vernarbende Cholecystitis, kleine oberflächliche Epitheldefekte, keine eigentlichen Ulzera.

Laborwerte :

Leber : SGPT 14 WE, SGOT 38 WE, alkalische Phosphatase 2,28 mMol E, Mancke-Sommer 100 %, Elektrolyte, Harnstoff und Kreatinin im Normbereich. Hb 15,6 g %, Ery 4,71 Mill/mm³, Hkt 44 %, Leuko 8000/mm³, Blutzucker 92 mg %, Gesamteiweiß 7,05 g %.

Nr. 4

Patientin D., A., geb. 20.8.93 Nr. NK 3762/70

Die 76-jährige Patientin wurde am 9.4.70 von einer Inneren Abteilung eines auswärtigen Krankenhauses zu uns verlegt. Es handelte sich bei der Patientin um einen Verschluß-

ikterus bei negativem Cholecystogramm. Als Ausdruck der sekundären Leberbeteiligung kam es zu einem Anstieg der Transaminasen. Ebenso waren Bilirubin und die alkalische Phosphatase erhöht. Die Gallenanamnese reicht 2 Jahre zurück.

Operation am 14.4.1970.

Die Gallenblase wurde um 12/15 Uhr punktiert, also 4 1/2 Stunden nach der letzten Cephalalexingabe, gleichzeitig wurde Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung entnommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 2,8 mcg/ml

 S e r u m : 25,0 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Ausschälen der Gallenblase, die zahlreiche Konkreme-
mente enthält, ... ein freies Konkrement im Bereich des Ductus
hepaticus communis, sowie eine Einengung im Bereich der
Papille Der stark erweiterte Ductus choledochus
wird eröffnet, im Bereich der Papille wird ein nahezu
kirschgroßes Konkrement entfernt.

Diagnose : Cholecysto-Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochusrevision,
T-Drainage.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : Birnengroße Gallenblase mit glatter Serosa,
die Wand ist geringgradig verdickt, Schleim-
haut ist samtartig.

Mikrosk. : Chronische Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 40 WE, SGPT 67 WE, alkalische Phosphatase
12,60 mMol E, Bilirubin 1,40 mg %, Quick 80 %.

Hb 12,8 g %, Ery 4,18 Mill/mm³, Hkt 42 %, Leuko 5500/mm³,
Elektrolyte im Normbereich, Harnstoff 18 mg %, Kreati-
nin 0,8 mg %.

Nr. 5

Patientin R., B., geb. 19.3.33 Nr. NK 1725/70

J.A. :

Die 36-jährige Patientin wurde am 13.2.1970 mit der Diagnose Cholelithiasis stationär aufgenommen. Gallenanamnese seit etwa 6 Jahren, Insgesamt 2 Koliken, kein Ikterus. Röntgenologisch sind Gallensteine festgestellt worden. In der übrigen Anamnese sind außer den üblichen Kinderkrankheiten mehrere gynaekologische Operationen bekannt.

Operation am 17.2.1970.

Punktion der Gallenblase um 10/20 Uhr, also 2 Stunden und 20 Minuten nach der letzten Gabe des Cephalixin. Es wird Blut zur Bestimmung des Serumspiegels abgenommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 10,8 mcg/ml

S e r u m : 0,7 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Nach der Eröffnung des Peritoneums findet sich eine zartwandige, mäßig gefüllte Gallenblase, in der einige Konkrementen palpabel sind. Das Cholangiogramm zeigt einen normal weiten Ductus choledochus, kein Hinweis auf ein Konkrement. Guter Abfluß in das Duodenum.

Diagnose : Cholelithiasis.

Therapie : Cholecystektomie.

Pathologisch-anatomischer Befund :

Makrosk. : Kleinfingerballengroße Gallenblase mit glatter Serosa, Wand verdickt, Schleimhaut samtartig, grubige Einziehungen der Schleimhaut.

Mikrosk. : Chronisch infiltrierende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 18 WE, SGPT 4 WE, Bilirubin im Serum 0,85 mg %, Mancke-Sommer 90 %.

Hb 13,5 g %, Hkt 44 %, Ery 4,69 Mill/mm³, Leuko 5600/mm³, Gesamteiweiß 7,05 g %, Harnstoff 32 mg %, Kreatinin 1,2 mg

Nr. 6

Patient K., H., geb. 4.1.38

Nr. NK 2056/70

Der 32-jährige Patient wurde am 23.2.70 mit der Diagnose Cholelithiasis stationär aufgenommen.

J.A. :

Der Patient hat eine 3-jährige Gallenanamnese. Vor ca. 3 Jahren erstmalig Gallenkolik, vorwiegend bei Diätfehlern. Jetzt erneut Kolik. Die Cholecystographie zeigte konkrementverdächtige Aussparungen. Kein Ikterus.

Sonst ist anamnestisch 1953 eine Appendektomie und 1956 eine Rippenfraktur rechts zu erwähnen.

Operation am 25.2.1970.

Punktion der Gallenblase um 12/30 Uhr, also 4 1/2 Stunden nach der letzten Gabe von Cephalexin. Keine Blutentnahme zur Serumbestimmung.

E r g e b n i s : G a l l e : 35,8 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Nach Eröffnung des Peritoneums findet sich eine schlauchartige ca. 12 cm lange hartwandige Gallenblase, in der haselnußgroße Konkremeute zu tasten sind. Es wird nun versucht, in den äußerst kleinlumigen Stumpf des Ductus cysticus die dünnste Kanüle für das Cholangiogramm einzuführen. In Anbetracht der Tatsache, daß sich in der Gallenblase nur etwa haselnußgroße Konkremeute fanden, auf der anderen Seite der Ductus cysticus äußerst kleinlumig ist, der Patient nie ikterisch war und der Ductus choledochus zart und normal weit erscheint, wurde von einem direkten Angiogramm Abstand genommen.

Diagnose : Cholelithiasis.

Therapie : Cholecystektomie.

Pathologisch-anatomischer Befund :

Makrosk. : 9 cm lange fingerdicke Gallenblase mit glatter Serosa, Wand nicht verdickt, Schleimhaut samtartig.

Mikrosk. : Chronisch infiltrierende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 18 WE, SGPT 18 WE, Bilirubin 0,61 mg %,
Quick 70 %, Mancke-Sommer 90 mg %,

Hb 14,4 g %, Hkt 42 %, Ery 4,72 Mill/mm³, Leuko 6400 /mm³,

K⁺ = 4,9 mVal/l, Na⁺ 144 mVal/l, Cl⁻ 100 mVal/l,

Gesamteiweiß 6,86 g %, Harnstoff 28 mg %, Kreatinin 1,0 mg %

Nr. 7

Patientin B., I., geb. 24.11.41

Nr. NK 4477/70

Die 28-jährige Patientin wurde am 28.4.1970 mit der Diagnose Cholelithiasis stationär aufgenommen.

J.A. :

Bis 1969 keine Gallenkolik, nie ikterisch. Im September 1969 erstmalig eine Gallenkolik. Danach mehrere verschiedene Schmerzzustände mit unterschiedlicher Dauer. Bei einer Cholangio-cholecystographie konnten Konkreme in dem Bereich der Gallenblase nachgewiesen werden.

Sonstige Anamnese unauffällig.

Operation am 30.4.1970.

Punktion der Gallenblase um 9/25 Uhr, also 85 Minuten nach der letzten Gabe von Cephalixin und 7 Stunden und 25 Minuten nach der vorletzten Dosis. Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung wurde gleichzeitig abgenommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 21,0 mcg/ml

 S e r u m : 19,5 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

... man findet eine lang ausgezogene Gallenblase, die ein taubeneigroßes Konkrement enthält. Der Ductus choledochus ist zart und auch unauffällig, ebenfalls die Leber. Es wird ein direktes Cholangiogramm angefertigt, das einen unbehinderten Abfluß des Kontrastmittels in das Duodenum zeigt.

Diagnose : Cholelithiasis. (Solitärstein)

Therapie : Cholecystektomie.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : Kleinfingerballengroße Gallenblase, Wand nicht verdickt, Schleimhaut samtartig, stippchenförmige Auflagerungen.

Mikrosk. : Geringe chronische Cholecystitis, Cholesteatose der Schleimhaut.

Laborwerte :

Leber : SGOT 15 WE, SGPT 11 WE, Bilirubin 0,85 mg %,

Mancke-Sommer 90 mg %.

Hb 13,4 g %, Ery 4,69 Mill/mm³, Hkt 42 %, Leuko 10800 /mm³,
K⁺ 4,9 mVal/l, Na⁺ 142 mVal/l, Cl⁻ 96 mVal/l, Ca⁺⁺ 4,25 mVal/l,
Kreatinin 0,8 mg %, Harnstoff 34 mg %.

Nr. 8

Patient J., B., geb. 8.8.00

Nr. NK 4032/70

Der Patient wurde am 16.4.70 mit der Diagnose : Zustand nach Gallenkolik bei Cholelithiasis stationär aufgenommen.

J.A. :

Es besteht eine etwa 10 Jahre alte Gallenanamnese. 1965 stationäre Behandlung auf der Inneren Abteilung wegen Cholelithiasis. Der Patient lehnte damals eine Cholecystektomie ab. Seit dieser Zeit rezidivierende Koliken. Röntgenologisch sind Gallensteine festgestellt worden.

Operation am 21.4.1970.

Punktion der Gallenblase um 10 Uhr, also 2 Stunden nach der letzten Cephalalexingabe. Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung wurde ebenfalls abgenommen.

E r g e b n i s : G a l l e : 18,00 mcg/ml

 S e r u m : 18,00 mcg/ml

Auszug aus dem Operationsbericht :

Nach Eröffnung der Leibeshöhle findet sich folgender Befund. Die Gallenblase ist wandverdickt und chronisch entzündet, dabei mit dem großen Netz verwachsen. Auch im Gallenblasenhalsbereich bestehen Verwachsungen. Die Leber ist von braunroter Farbe und regelrechter Konsistenz. In der Gallenblase sind multiple Konkremente fühlbar. Der Ductus cysticus ist vor seiner Einmündung in den Ductus Choledochus frei von Konkrementen. Der Ductus choledochus ist zartwandig und von normaler Weite. Ein direktes Cholangiogramm zeigt ein regelhaftes Gallengangsystem und einen guten Abfluß des Kontrastmittels in das Dudenum. Diagnose : Pericholecystitis, Cholecystitis, Cholelithiasis. Therapie : Cholecystektomie.

Pathologisch-anatomischer Befundbericht :

Makrosk. : 11 cm lange, doppelt fingerdicke Gallenblase mit glatter Serosa.

Mikrosk. : Chronisch, fibrosierende, stellenweise vernarbende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 18 WE, SGPT 9 WE, Bilirubin 0,72 mg %,

Mancke-Sommer 90 mg %, Diastase 8 E.

Hb 14 g %, Ery 4,33 Mill/mm³, Leuko 6500 /mm³, Blutzucker

71 g %, Ca 4,5 mVal/l, K⁺ 3,95 mVal/l, Na⁺ 144 mVal/l,

Gesamteiweiß 6,10 g %, Harnstoff 21 mg %, Kreatinin 0,8 mg%,

Urinstatus unauffällig.

II,2,2 DISKUSSION

Wenn jetzt die Ergebnisse der Konzentrationsuntersuchungen der Galle in der Blase tabellarisch aufgezeichnet werden, so fällt die große Schwankungsbreite der Cephalalexinkonzentrationen auf. Es werden im Folgenden tabellarisch die Konzentrationen in der Galle und im Serum, die einzelnen Zeitdifferenzen von der letzten Verabreichung des Cephalalexin bis zur Gallenblasenpunktion dargestellt. Weiterhin ist das Alter der Probanden und die Dauer der Gallenanamnese aus der Tabelle zu entnehmen. Die unterschiedliche Zeitspanne der Entnahme bei den beiden Gruppen müßte nicht von entscheidender Bedeutung sein (4,25 und 3,28 Std.).

Tabelle 2
Cephalalexinbestimmungen in der Gallenblase

Nr.	Arch.Nr.	Konzentration mcg/ml in		Zeitinter- vall in	Alter in	Dauer der Anamnese
		Galle	Serum	Std.	Jahren	in Jahren
1	NK 1796/70	3,8	-	0,8,0	73	20
2	NK 3927/70	3,2	0,8	7,00	63	37
3	NK 3127/70	0,8	3,2	5,25	49	18
4	NK 3762/70	2,8	25,0	4,5,0	76	2
∅					65	19
5	NK 1725/70	10,8	0,7	2,30	37	6
6	NK 2056/70	35,8	-	4,50	32	4
7	NK 4477/70	21,8	19,5	3,10	29	1
8	NK 4032/70	18,0	18,0	2,00	70	10
∅					42	5,25

Bei der Auswertung der quantitativen Cephalexinbestimmungen kann nur von den in der Tabelle 2 ermittelten Werten ausgegangen werden. Die Verabfolgung der dreimaligen Verabreichung von je 4 Kapseln Cephalexin ist nicht persönlich kontrolliert worden, sondern nur vom Stationspersonal nach Rückfrage bestätigt worden.

Beim Vergleich der Cephalexinkonzentrationen in der Gallenblase können diese in zwei Gruppen eingeteilt werden : Untersuchungen Nr. 1 bis Nr. 4 mit relativ niedrigen, unter der MHK liegenden Konzentrationen, im Mittel 2,6 mcg/ml, und die Untersuchungen Nr. 5 bis Nr. 8, bei denen Cephalexinanreicherungen gefunden wurden, die im Hinblick auf die MHK durchaus therapeutisch wirksam sein müssen, sie liegen im Mittel bei 21,8 mcg/ml.

An der Gallengängigkeit des Cephalexin besteht kein Zweifel.

Hohe Konzentrationen von mehr als 18 mcg/ml sind dreimal erreicht worden.

Im Vergleich zu gesunden Probanden (s. Abb. 2) sind die Serumspiegel zwei bis sieben Stunden nach Verabreichung der letzten Cephalexindosis per os zwischen 0,8 bis 25,0 mcg/ml, im Mittel 9,7 mcg/ml, angetroffen worden.

Bei der Gruppe Nr. 5 bis Nr. 8 betrug der Mittelwert im Serum 12,7 mcg/ml.

Diese Werte stehen nicht mit den Konzentrationsspiegeln im Gleichklang, die bei normalen Probanden angetroffen wurden, was zum Teil auf das Zusammentreffen der Resorptionsphase der letzten Dosis mit der Prämedikation und dem Beginn der Narkose und Operation zurückzuführen ist. Die unter der MHK liegenden Spiegel in der Gallenblase sind unschwer durch den pathologisch-anatomischen Prozeß im Bereich des Leber-Gallengangsystems zu erklären. Bei den Untersuchungen Nr. 1 bis Nr. 4 handelte es sich um ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren, während das Durchschnittsalter der Untersuchten Nr. 5 bis Nr. 8 nur 42 Jahre betrug. Bei der Gruppe Nr. 1 bis Nr. 4 betrug die durchschnittliche Dauer der Gallen-

anamnese 19,25 Jahre. Sie belief bei den Untersuchungen Nr. 5 bis Nr. 8 sich auf nur 5,25 Jahre.

Von den Patienten Nr. 1 bis Nr. 4 hatten drei einen Ikterus durchgemacht und einmal lag ein Empyem der Gallenblase bei Cysticusverschlußstein vor. Bei zwei Patienten dieser Gruppe existierten pathologische Leberwerte. Entsprechend der langen Anamnese und dem vorgerückten Alter waren die Gallenblasenwände von einer narbigen, fibrotischen und teils verkalkten Struktur. Außerdem wurden feingeweblich Ulzerationen des Schleimhautepithels festgestellt.

Diese Ausführungen genügen, die geringen Konzentrationen des Cephalixin in der Gallenblase, deren Funktion in der Konzentrierung der Lebergalle und Reservoirbildung besteht, zu erklären.

Die ausgezeichneten Anreicherungen bei den Bestimmungen Nr. 5 bis Nr. 8 wurden bei günstigeren pathologisch-anatomischen Befunden, jüngeren Patienten und denjenigen getroffen, die zufolge einer kürzeren Gallenanamnese weder schwerwiegende narbige Veränderungen der abführenden Gallenwege noch Leberschäden aufzuweisen hatten.

II,3 UNTERSUCHUNG DER GALLE AUS DER T-DRAINAGE NACH GABE VON 1 x 1000 mg CEPHALEXIN

Es wurde bei 10 Patienten, denen wegen einer Choleduchusrevision eine T-Drainage eingelegt wurde, nach einer einmaligen Gabe von 1 g Cephalixin per os der Verlauf des Antibiotikum in der Galle verfolgt. Die Bestimmung der Cephalexinkonzentration nach einmaliger Verabreichung von 1 g Cephalixin erfolgte in halb-, ein- oder zweistündlichen Sammelportionen, während einer Untersuchungsdauer von 8 bis 10 Stunden.

Es wurden zur Orientierung weiterhin Serumspiegelbestimmungen durchgeführt. Die ermittelten Werte sind in den Abbildungen 3 bis 12 graphisch dargestellt, außerdem noch in der Tabelle 3 angeführt.

II,3,1 UNTERSUCHUNGSBERICHTE

Nr. 1

Patientin H., E., geb. 12.2.13

Nr. NK 962/70

Die Patientin wurde am 26.1.1970 mit der Diagnose Chole-
docholithiasis stationär aufgenommen.

J.A. :

Seit einem Jahr 10 kg Gewichtsverlust. Im Oktober bekam
die Patientin Magenbeschwerden, die nach hausärztlicher
Behandlung zurückgegangen sind. 14 Tage vor der stationä-
ren Aufnahme erneut kolikartige Schmerzen. Nie ikterisch.
Sonstige Anamnese : Kinderkrankheiten : Masern, 1951 zer-
vikale Polypabtragung. Seit 20 Jahren rheumatische Beschwer-
den.

Operation am 5.2.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Gallenblase mit der Umgebung verklebt. In der Gallen-
blase tastet man Konkremente. Darstellung des Ductus
cysticus, der in einen erweiterten Ductus choledochus
mündet. Es werden mehrere Konkremente vor der Papille
vateri gefunden.

Diagnose : Cholecystolithiasis, Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie.

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

Fibrosierte, hyalinisierte, von kleinen Kalkeinlagerungen
und Rundzelleninfiltraten durchsetzte Gallenblase.

Laborwerte :

Leber : SGOT 85 WE, SGPT 140 WE, Bilirubin 0,73 mg %,
Mancke-Sommer 30 mg %, alkalische Phosphatase 4,24 m Mol E,
Hb 11,8 g %, Ery 3,83 Mill/mm³, Hkt 39 %, Leuko 6900/mm³,
K⁺ 4,4 mVal/l, Na⁺ 133 mVal/l, Cl⁻ 94 mVal/l, Gesamteiweiß
7,42 g %,

Harnstoff 56 mg %, Kreatinin 1,0 mg/l, Urinstatus unauffällig. Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 3 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 2

Patientin W., E., geb. 4.5.01

Nr. NK 12085/69

J.A. :

Die 68-jährige Patientin wurde am 6.11.1969 mit der Diagnose Gallenkoliken bei Verdacht auf Verschlusstein zur stationären Behandlung auf der Inneren Abteilung unseres Hauses aufgenommen. Nach 4 Wochen interner Therapie wurde die Patientin zur Operation auf die chirurgische Abteilung verlegt. Die stationäre Aufnahme erfolgte mit den typischen Zeichen einer Gallenkolik. Seit Ende September 1969 hatten sich erstmals krampfartige Schmerzen im rechten Oberbauch eingestellt. Klinisch fand sich vorübergehend eine Begleithepatitis mit einem Anstieg der Serumtransaminasen und des Bilirubin (SGPT 540 WE, SGOT 270 WE, Bilirubin im Serum 4,2 mg %). Unter spasmolytischer Therapie wurde die Patientin beschwerdefrei. Verlegung zur Operation.

Aus der sonstigen Anamnese sind noch 1933 mehrere ikterische Schübe, 1933 eine Appendektomie und 1962 eine Unterarmfraktur erwähnenswert.

Operation am 4.12.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Adhäsionen zwischen Mesokolon und Gallenblase. Die Gallenblase ist konkrementhaltig. Es werden bröcklige Konkremente aus dem Choledochus entfernt.

Diagnose : Cholelithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochusrevision mit

T - D r a i n a g e .

Konzentrationskurve des
Patienten H., E
Nr. NK 962/70

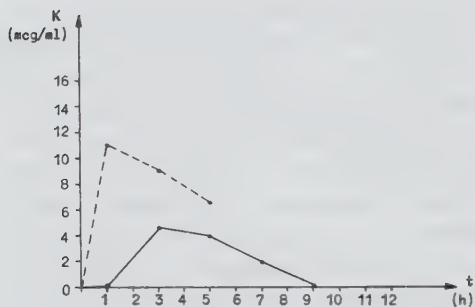


Abb. 3

K = Konzentration von
Cephalexin

— Galle
--- Serum

Konzentrationskurve des
Patienten W., E
Nr. NK 12085/69

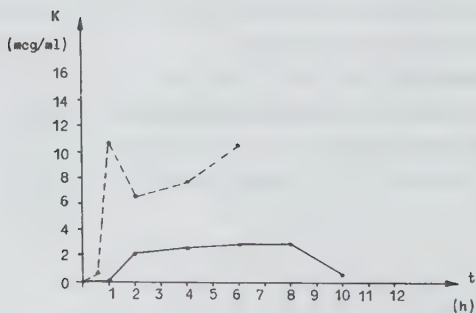


Abb. 4

Pathologisch-anatomischer Befund :

Chronisch infiltrierende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 54 WE, SGPT 103 WE, Mancke-Sommer 60 mg %, Bilirubin 1,23 mg %.

Hb 12,8 g %, Ery 4,05 Mill/mm³, Leuko 6600/mm³, K⁺ 3,4 mVal/l, Na⁺ 143 mVal/l, Cl⁻ 100 mVal/l, Gesamteiweiß 7,36 g %, Harnstoff 33 mg %, Kreatinin 0,8 mg %, Urinstatus unauffällig.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 4 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 3

Patientin W., F., geb. 1.2.08 Nr. NK 1260/69

J.A. :

Die 62-jährige Patientin wurde am 3.2.1970 auf der Inneren Abteilung unseres Hauses mit der Diagnose Pankreatitis aufgenommen.

Im Jahre 1955 wurde eine Cholelithiasis festgestellt, während einer stationären Behandlung einer Pankreatitis.

Eine operative Intervention wurde von der Patientin abgelehnt. 1970 erneuter Krankenhausaufenthalt mit einer akuten Cholecystitis, Pankreatitis. Peritoneale Reizerscheinungen.

Jetzt rezidivierende Cholecystitis mit Begleitpankreatitis bei Cholelithiasis.

Anamnestisch ist noch eine Uterusextirpation im Jahre 1964, eine latente Herzinsuffizienz und ein latenter Diabetes mellitus erwähnenswert.

Operation am 24.2.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... es findet sich die Gallenblase nicht mit der Umgebung verklebt, normal groß. In der Gallenblase tastet man mehrere kleinere Konkreme. Ein intraoperatives Cholangio-

gramm zeigt, daß sich die intra- und extrahepatischen Gallenwege normal weiten. Das distale Ende des Choledochus füllt sich nur flau mit Kontrastmittel.

Der Ductus choledochus wird frei präpariert, es werden mehrere kleine Konkreme vor der Papille herausgeholt. Beim Eingehen in den Choledochus zur Leber hin werden ebenfalls zwei kleine Konkreme erfaßt und entfernt.

Diagnose : Cholecystolithiasis, Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochusrevision,

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

Makrosk. : Glatte Serosa der Gallenblase.

Mikrosk. : ... chronisch infiltrierende, fibrosierende, stellenweise vernarbende Cholecystitis mit einzelnen Luschkaschen Schläuchen.

Laborwerte :

Leber : SGOT 22 WE, SGPT 13 WE, Bilirubin 0,24 mg %,

Mancke-Sommer 70 mg %, Quick 60 %.

Hb 11,4 g %, Hkt 41 %, Ery 3,36 Mill/mm³, Leuko 8400/mm³,

Gesamteiweiß 6,93 g %, Harnstoff 15 mg %, Kreatinin 0,8

mg %, Urinstatus : Spur von Eiweiß, im Sediment mehrere Ery und Leuko.

Die Ergebnisse der Serum- und der Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 5 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 4

Patientin R., E., geb. 14.10.10 Nr. NK 2973/70

Die 60-jährige Patientin wurde aus einem auswärtigen Krankenhaus am 18.3.1970 zur Cholecystektomie zu uns verlegt.

Konzentrationskurve des
Patienten W., F

Nr. NK 1260/69

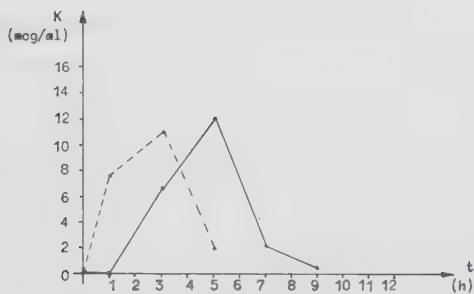


Abb. 5

K ■ Konzentration von
Cephalexin

— Urin
--- Serum

Konzentrationskurve des
Patienten R., E

Nr. NK 2973/70

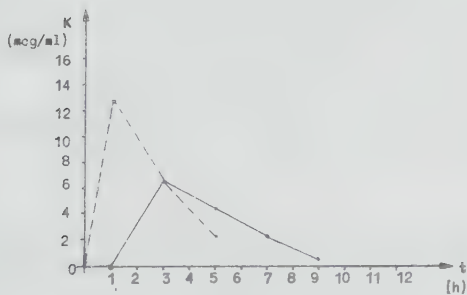


Abb. 6

J.A. :

Rezidivierende Gallenkoliken, in den letzten Monaten ca. 10 kg Gewichtsverlust. Die Serumdiastase war kurzfristig erhöht. Röntgenologisch wurden keine Steine festgestellt. Weiterhin ist anamnestisch erwähnenswert : 1948 Appendektomie, 1943 Sectio caesarea, 1963 Operation eines Narbenbruches.

Operation am 11.2.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... das Pankreas ist im Kopf- und Korpusbereich höckerig und derb verändert, klinisch verdächtig auf ein Carcinom; es besteht ein Gallenblasenhydrops. Es wird eine Probeexcision aus dem Pankreas durchgeführt.

Die Schnellschnittuntersuchung ergibt kein Carcinom.

Die Gallenblase enthält Konkremente. Cholangiographie : Erweiterter Ductus choledochus, aber guter Abfluß des Kontrastmittels in das Duodenum.

Diagnose : Gallenblasenhydrops bei Cholecystolithiasis, klinisch dringender Verdacht auf Pankreaskopfcarcinom.

Therapie : Cholecystektomie, Probeexcision aus dem Pankreas.

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

Makrosk. : Gut pflaumengroße Gallenblase mit glatter Serosa, Wand schwierig verdickt, Schleimhaut narbig umgestaltet. An verschiedenen Stellen bräunlich gallertartige Auflagerungen.

Mikrosk. : Chronisch infiltrierende fibrosierende und vernarbende Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 22 WE, SGPT 22 WE, Bilirubin 0,8 mg %, HB 8,0 g %, Ery 2,98 Mill/mm³, Leuko 4600 /mm³, Hypalbuminaemie.

Harnstoff 15 mg %, Kreatinin 0,5 mg %, Gesamteiweiß 6,8 g %, Elektrolyte im Normbereich.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 6 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 5

Patientin D., E., geb. 21.5.97 Nr. NK 471/70

Die 73-jährige Patientin wurde am 12.1.1970 auf der Inneren Abteilung unseres Hauses wegen eines Verschlußikterus aufgenommen.

I.A. :

1950 Cholecystektomie in einer auswärtigen Klinik. Seit einigen Monaten Schmerzen im rechten Oberbauch. Vor 4 Wochen dunkelbraune Urinfärbung. Seit 3 Wochen Ikterus. Inappetenz. Laborchemisch und röntgenologisch wurde ein Verschlußikterus diagnostiziert. Es bestand außerdem eine Cholangitis. Nach der konservativen Therapie Überweisung zur Operation.

Sonstige Anamnese : 1930 Sectio caesare, 1936 Appendektomie. Seit etwa 10 Jahren sei Patientin herzkrank. Operation am 24.2.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

Der Leberhilus und das kleine Netz sind frei von Verwachsungen. Der Choledochus ist stark erweitert. Choledochotomie, Konkrementenentfernung, Stein im Bereich der Papille. Diagnose : Zustand nach Cholecystektomie, jetzt Choledocholithiasis.

Therapie : Choledochotomie, Steinentfernung, Cholangiographie.

T - D r a i n a g e .

Laborwerte :

Leber : SGOT 27 WE, SGPT 27 WE, Bilirubin 0,72 mg %, Quick 100 %, alkalische Phosphatase 9,96 mMol E,

Hb 10,8 g %, Ery 3,54 Mill/mm³, Hkt 34 %, Leuko 84000/mm³.
Elektrophorese : Hypalbuminaemie, sonst normale Werte.
Gesamteiweiß 6,86 g %, Harnstoff 25 mg %, Kreatinin 0,8 mg %, K⁺ 4,2 mVal/l, Na⁺ 141 mVal/l, Cl⁻ 101 mVal/l.
Urinstatus unauffällig. Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 7 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 6

Patientin W., H., geb. 22.4.13

Nr. NK 242/70

Die 57-jährige Patientin wurde am 6.1.1970 mit der Diagnose Cholelithiasis zur stationären Behandlung eingewiesen.

J.A. :

Eine Gallenanamnese besteht seit dem Jahre 1948 mit rezidivierenden Koliken, kein Ikterus bekannt. Jetzt nach einer erneuten Kolik Einweisung zur Operation. Bei der Einweisung besteht eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und eine leichte Erhöhung des Bilirubin. Im Urin befindet sich eine Spur Eiweiß, Bilirubin ist positiv, hyaline Zylinder.

Sonstige Anamnese ist unauffällig.

Operation : 14.1.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... es findet sich eine mit dem Netz verwachsene Gallenblase, mit erheblicher Verschielung der Wandung und beginnender Schrumpfung. Der Ductus choledochus ist stark afgestaut und in ihm sind multiple Konkrementa palpabel. Der Ductus choledochus wird ... nunmehr eröffnet. Aus ihm können zahlreiche Konkrementa entfernt werden.

Diagnose : Verschielende Cholecystitis und beginnende Schrumpfgallenblase bei Cholecysto-Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochusrevision.

T - D r a i n a g e .

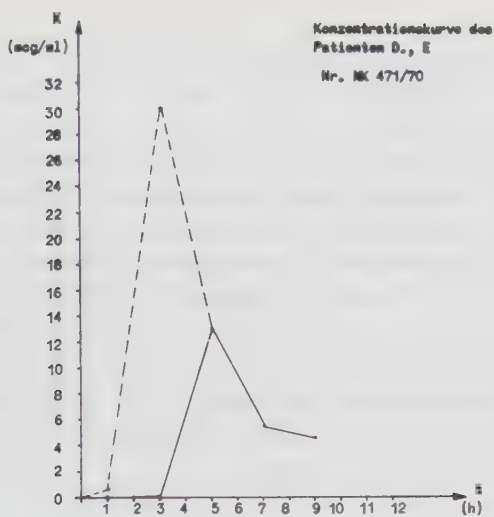


Abb. 7

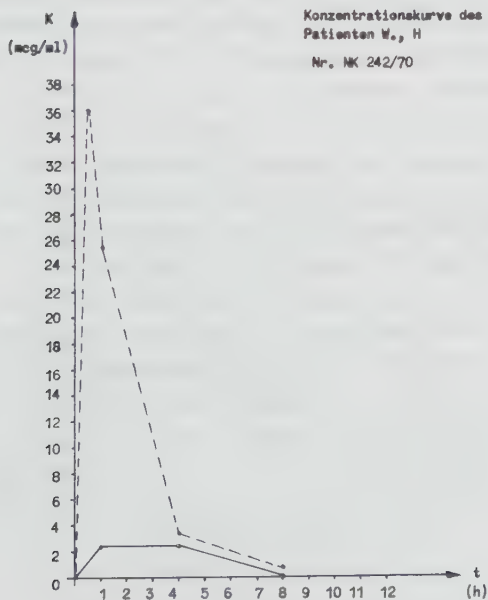


Abb. 8

Pathologisch-anatomischer Befund :

Chronisch infiltrierende, rezidivierende, stellenweise granulierende Cholecystitis.

Im postoperativen Verlauf wird die Patientin ikterisch, die Stühle sind entfärbt. Die Transaminasen steigen stark an. Ein durch das T-Drain angefertigtes Cholangiogramm zeigt einen erneuten Verschuß des Choledochus, sodaß am 9.2.1970 eine erneute Choledochusrevision notwendig wird.

Auszug aus dem Operationsbericht :

Eröffnung des Choledochus. Es handelt sich um ein weiteres kirschkerngroßes Konkrement, das mühelos entfernt wird. Probeexcision aus der Leber.

Histologischer Befund :

Hochgradige grobtropfige Verfettung der Leberzellen, z.T. Einzel- und Gruppenzellennekrosen. Läppchenbau erhalten ... das histologische Bild des Leberparenchyms läßt sowohl an eine Hepatitis denken, doch muß in Anbetracht der Vorgeschichte und, da keine Glisson'schen Felder getroffen sind, auch an eine Cholangitis bzw. Cholangitis gedacht werden.

Laborwerte :

Leber : SGOT 980 WE, SGPT 650 WE, alkalische Phosphatase 7,2 Mmol E, Bilirubin 3,53 mg %, Mancke-Sommer 50 mg%. Hkt 41 %, Ery 4,04 Mill/mm³, Leuko 7100/mm³, Hb 12,8 g %, K⁺ 4,25 mVal/l, Na⁺ 137 mVal/l, Cl⁻ 102 mVal/l, Gesamteiweiß 6,31 g %, Harnstoff 22 mg %, Kreatinin 1,0 mg%. Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 8 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 7

Patientin K., A., geb. 27.7.08 Nr. NK 13090/69

J.A. :

Die 61-jährige Patientin wurde am 13.2.1970 von der Inneren Abteilung unseres Hauses wegen einer Colon-Gallenblasenfistel zu uns verlegt. Die Aufnahme auf der Inneren Abteilung erfolgte mit Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Gelenk- und Rückenschmerzen. Röntgenologisch wurde eine Colon-Gallenblasenfistel festgestellt.

Weiterhin ist anamnestisch erwähnenswert eine dreimalige Strumaresektion mit anschließender parathyreopriver Tetanie und einer rezidivierender Thrombophlebitis an beiden Beinen.

Operation am 23.2.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

Freipräparation der Verschielungen, die sich über der Fistelbildung befinden. Es handelt sich um eine Schrumpfgallenblase. Der Stein muß in den Darm abgegangen sein Im Choledochus, der daumendick erweitert ist, tastet man Konkreme ... Entfernung zahlreicher Steine, Steine sind verklumpt mit Gallengriß.

Diagnose : Spontanperforation eines Gallenblasensteines
in das Colon.Colon-Gallenblasenfistel.
Choledocholithiasis.

Therapie : Durchtrennung der Fistel und Vernähung des
Darmes. Cholecystektomie, Choledochotomie,
Steinentfernung.

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

1. Von mäßig zahlreichen chronisch entzündlichen Infiltraten durchsetzte Dickdarmschleimhaut sowie wenig entzündlich infiltriertes Granulationsgewebe mit Schleimdrüsen.

2. Gallenblase : Chronisch infiltrierende, fibrosierende
Cholecystitis.

Laborwerte :

Leber : SGOT 54 WE, SGPT 76 WE, Quick 60 %, alkalische
Phosphatase 9,48 mMol E, Bilirubin 1,49 mg %,
Hb 11,8 g %, Ery 4,69 Mill/mm³, Hkt 35 %, Leuko 9800/mm³,
K⁺ 4,65 mVal/L, Na⁺ 139 mVal/L, Ca 3,9 mVal/l, Cl⁻ 101
mVal/L, Harnstoff 29 mg %, Kreatinin 0,7 mg %.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 9 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 8

Patientin L., A., geb. 22.8.94 Nr. NK 3730/70

Die 76-jährige Patientin wurde am 15.4.1970 von der Inneren Abteilung zur Cholecystektomie auf unsere Abteilung verlegt. Am 8.4.1970 wurde die Patientin mit einem Verschlussikterus stationär aufgenommen, nachdem sie im Januar 1969 schon einmal wegen Gallenblasenbeschwerden 3 Wochen stationär behandelt wurde.

J.A. :

Die Gallenanamnese geht seit 1946. Seit 1968 ist ein Diabetes mellitus bekannt. Bei der Aufnahme Ikterus und erhöhte Transaminasen. Unter konservativer Behandlung geht die Transaminasenerhöhung zurück. In dem Verlegungsbericht der Inneren Abteilung vom 15.4.1970 heißt es u.a. :

... im Januar 1969 zeigte eine intravenöse Cholecystographie eine Aufweitung des Ductus choledochus auf doppelte Daumendicke, bedingt durch ein Abflußhindernis im Papillengebiet, entweder durch Konkreme oder durch eine entzündliche oder maligne Papillenbeteiligung. Der Ikterus nahm während des stationären Aufenthaltes zu. Das Bilirubin stieg von 19,2 auf 36 mg % an. Die Transaminasen waren nur mäßig erhöht. SGOT 120 WE, SGPT 112 WE. Der Zustand der Patientin verschlechterte sich zusehens, d.h. die Patientin wurde somnolent und es scheint ein Coma hepaticum zu drohen.

Konzentrationskurve des
Patienten K., A
Nr. NK 13090/69

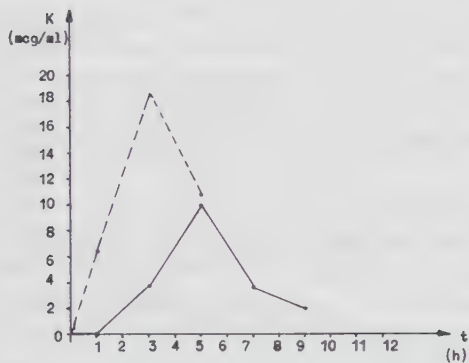


Abb. 9

K & Konzentration von
Cephalexin

— Galle
--- Serum

Konzentrationskurve des
Patienten L., A
Nr. NK 3730/70

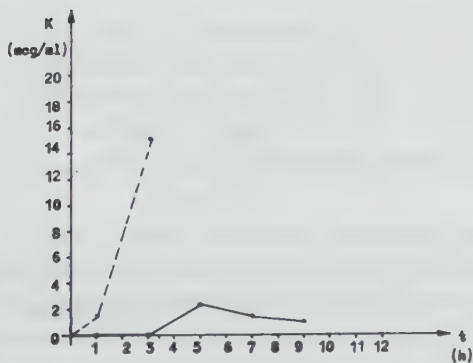


Abb. 10

Operation am 20.3.1970

Auszug aus dem Operationsbericht :

... es besteht eine feinknotige Lebercirrhose mit Ascites. Lösung der Verwachsungen im Bereich der Gallenblase und Abtragung derselben. Nach distal besteht im papillennahen Anteil des Ductus choledochus viel Schlamm, außerdem fanden sich viel kleinkalibrige Konkremente. Es wird ein kirschkerngroßes Konkrement aus dem Papillenbereich entfernt.

Probeexcision aus der Leber :

Diagnose : Cholecysto-Choledocholithiasis, feinknotige Lebercirrhose, Ascites.

Therapie : Cholecystektomie mit Choledochusrevision.

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

1. Gallenblase : Chronisch infiltrierende, stellenweise vernarbende Cholecystitis.
2. Leber : Subcapsulär entnommenes Lebergewebe zeigt Veränderungen im Sinne einer periportalen Lebercirrhose.

Am 22. Tag verstirbt die Patientin an einem postoperativ aufgetretenen Nierenversagen bei nachlaufendem Ascites.

Auszug aus dem Sektionsbericht :

Massive flächenhafte Oberbachverwachsungen. In den bis auf fingerdicke erweiterten Ductus choledochus findet sich vor der Papille vateri ein linsengroßes Konkrement. Histologisch verifizierte, kleinknotige, periportale Lebercirrhose mit Cholostase. Hyperplasie der Milz.

Laborwerte :

SGOT 85 WE, SGPT 34 WE, Bilirubin 3,8 mg %, Quick 76 %, Mancke-Sommer 30 mg %, alkalische Phosphatase 4,44 mMol E, Hb 12,6 g %, Hkt 36 %, Ery 3,47 Mill/mm³, Ca⁺⁺ 3,2 mVal/l, K⁺ 4,45 mVal/l, Na⁺ 45 mVal/l.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 10 und der Tab. 3 zu entnehmen.

Nr. 9

Patientin St., F., geb. 12.9.18 Nr. NK 1327/70

Die 52-jährige Patientin wurde am 4.2.1970 mit der Einweisungsdia­gnose Hepatitis stationär aufgenommen.

J.A. :

Im Herbst vorigen Jahres erstmals Gallenkolik. Jetzt wurde sie ohne wesentliche Schmerzen ikterisch. Im Verlesungsbericht der Inneren Abteilung heißt es ... bei Frau St. besteht ein zunehmender Ikterus mit steigender alkalischer Phosphatase. Vorausgegangen waren innerhalb der letzten Monate mehrfache Oberbachkoliken sowie entfärbte Stühle. Transaminasenanstieg.

Neben der speziellen Anamnese ist noch ein Akzem und eine Haemorrhoidaloperation zu erwähnen.

Operation am 9.3.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

Es findet sich eine geschrumpfte Gallenblase, in der Steine getastet werden können. Der Ductus cysticus ist ziemlich weit. Der gesamte Choledochus ist mit Konkrementen ausgefüllt. Es läßt sich zum Dünndarm hin massenhaft Schleim, gemischt mit Steinen entfernen. Auch im linken Hepatikusast finden sich Steine, die teils herausgespült werden, teils mit dem Löffel und der Faßzange entfernt werden. Ebenfalls wird ein Stein aus der Papille herausgeholt.

Diagnose : Cholelithiasis und Choledocholithiasis mit Stauungsikterus ohne nennenswerten Leberschaden bisher.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochotomie, Steinentfernung.

T - D r a i n a g e .

Postoperativ kommt es zu vorübergehenden Stauungszeichen und im Cholangiogramm durch die T-Drainage finden sich konkrementverdächtige Schatten. Es wird erneut eine Revision am 22.4.1970 durchgeführt.

Hier heißt es im Operationsbericht :

... das damalige Cholangiogramm war auch bei der Betrachtung hinterher in Ordnung. Auf einem postoperativen Cholangiogramm Verdacht auf Steinbildung, die mir nicht sicher schienen. Deswegen nochmals Cholangiogramm. Auch hier wieder diese Aussparung, sodaß man zur Revision gezwungen wurde, obwohl die Frau abgeblasst ist und braungefärbte Stühle hatte. Nach Darstellung des Choledochus Sondierung ohne jegliche Steinberührung.

Diagnose : Trotz zweimaliger Cholangiographie keine Steinkremente, etwas Gries.

Therapie : Erneute T-Drainage.

Laborwerte :

Leber : SGOT 36 WE, SGPT 47 WE, Bilirubin im Serum 2,25 mg %, Mancke-Sommer 90 mg %, alkalische Phosphatase 5,28 mMol/E, Quick 80 %,

Hb 9,3 g %, Hkt 27 %, Ery 3,07 Mill/mm³, Leuko 6300/mm³, Harnstoff 52 mg %, Kreatinin 1,0 mg %.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 11 zu entnehmen.

Nr. 10

Patient L., F., geb. 27.7.08

Nr. NK 1859/70

J.A. :

Der 62-jährige Patient wurde mit der Diagnose einer fieberhaften Cholangitis zur stationären Behandlung auf der Inneren Abteilung unseres Hauses aufgenommen. Anschließend wurde der Patient auf unsere Abteilung zur Operation verlegt. Es wird auszugsweise der Verlegungsbericht wiedergegeben :

... Der Patient war bereits 1962 wegen einer Cholecystitis in unserer stationären Behandlung. Wegen der gleichen Erkrankung stationärer Aufenthalt 1968 und 1969 in einem auswärtigen Krankenhaus. Es wurde eine Cholecysto-Choledocholithiasis festgestellt. Die jetzige Einweisung erfolgte

Konzentrationskurve des
Patienten St., F

Nr. NK 1327/70

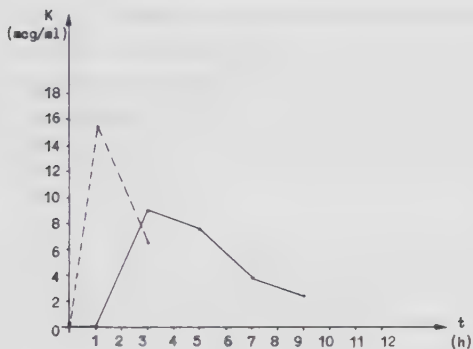


Abb. 11

K ■ Konzentration von
Cephalexin

— Galle

- - - Serum

Konzentrationskurve des
Patienten L., F

Nr. NK 1859/70

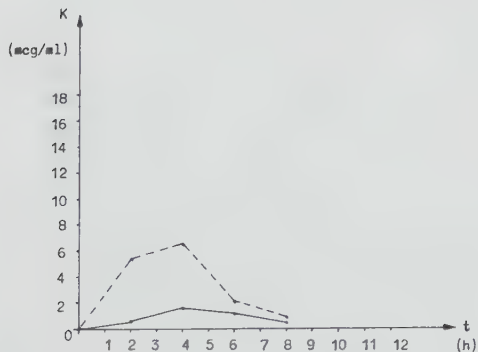


Abb. 12

weil der Patient in letzter Zeit unter gehäuften Fieberschüben litt und dabei ikterisch wurde. Während der stationären Behandlung bekam der Patient mehrmals Fieberschübe. Verlegung zur Choledochusrevision und Cholecystektomie. Anamnestisch sind folgende Erkrankungen noch zu erwähnen : 1914 Pneumonie beiderseits, 1915 Kriegsverletzung des rechten Fußes, 1921 8-wöchiger Kuraufenthalt wegen Tbc-Verdacht, 1949 Ischialgie (stationär behandelt), 1951 Narbenbruchoperation, 1968 wurde ein Diabes mellitus festgestellt, 1968 Hinterwandinfarkt.

Operation am 15.4.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... bei der Palpation wird im Gallenblasenhalsbereich ein haselnußgroßer Stein getastet. Ein kleinhühnereigroßes Konkrement ist in dem auf nahezu dünndarmdick erweiterten Ductus choledochus tastbar ... Eröffnung des Choledochus ... es handelt sich um ein bröckliches nahezu kleinhühnereigroßes Konkrement, das den distalen Choledochus nahezu ausgegossen hat. Entfernung einzelner Steintrümmer.

Diagnose : Chronischer Verschlussikterus, Cholecystolithiasis, Choledocholithiasis.

Therapie : Cholecystektomie, Choledochorevision,

T - D r a i n a g e .

Pathologisch-anatomischer Befund :

1. Gallenblase : Chronisch infiltrierende, fibrosierende und vernarbende Cholecystitis.
2. Leber : Lappchenbau ist erhalten ... obwohl das Bild histologisch mehr an eine chronisch progrediente Hepatitis denken läßt, möchten wir es jedoch in Anbetracht der klinischen Befunde einer extrahepatischen Gallenstauung als chronische rezidivierende Cholangitis mit beginnendem Umbau interpretieren.

Laborwerte :

Leber : SGOT 76 WE, SGPT 36 WE, Bilirubin 1,72 mg %,

Quick 90 %, Bromsulphthaleintest 2,36 mg %.

Hb 11,8 g %, Hkt 36 %, Ery 3,1 Mill/mm³, Leuko 17700/mm³,

K⁺ 4,5 mVal/l, Na⁺ 138 mVal/l, Cl⁻ 92 mVal/l, Blutzucker
108 mg %, Harnstoff 38 mg %, Kreatinin 0,9 mg %.

Der Patient verstarb am 24.4.70 an einem erneuten Hinterwandinfarkt.

Die Ergebnisse der Serum- und Gallekonzentrationsbestimmung sind der Abb. 12 und der Tab. 3 zu entnehmen.

II,3,2 DISKUSSION DER CEPHALEXINKONZENTRATIONEN NACH EINMALIGER GABE VON 1 g IN DER GALLE DER T - D R A I N A G E N

In der unten stehenden Tabelle sind die Ergebnisse der Untersuchungen Nr. 1 bis Nr. 10 dargestellt.

Nr.	Arch.-Nr.	1/2		1		2		3		4		5		6		7		8		9	
		Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle	Serum	Galle
1	NK 962/70	-	-	11,0	0,34	9,0	4,5	-	-	6,4	3,9	-	-	-	1,9	-	-	-	0,34	-	-
2	NK 12085/69	0,7	-	10,5	0,1	6,4	2,2	-	-	7,8	2,4	-	-	10,8	2,8	-	-	-	2,8	-	0,6
3	NK 1260/69	-	-	7,7	0,0	-	-	11,0	6,4	-	-	2,0	12,0	-	-	-	2,2	-	-	-	0,4
4	NK 2973/70	-	-	12,8	0,0	-	-	6,4	6,4	-	-	2,2	4,4	-	-	-	2,2	-	-	-	0,5
5	NK 471/70	-	-	0,5	0,0	-	-	30,0	0,1	-	-	12,0	13,0	-	-	-	5,4	-	-	-	4,5
6	NK 242/70	36,0	-	25,6	2,3	-	-	-	-	3,2	2,3	-	-	-	0,0	-	0,0	-	-	-	0,0
7	NK 13090/69	-	-	6,4	0,0	-	-	18,4	3,8	-	-	10,8	10,8	-	-	-	3,8	-	-	-	1,0
8	NK 3730/70	-	-	1,6	0,0	-	-	15,2	0,0	-	-	-	2,2	-	-	-	1,4	-	-	-	0,5
9	NK 1327/70	-	-	15,4	0,1	-	-	6,4	9,0	-	-	-	7,7	-	-	-	3,8	-	-	-	2,3
10	NK 1859/70	-	-	-	-	5,5	0,5	-	-	6,4	1,6	-	-	2,0	1,1	-	-	0,7	0,6	-	0,3
	Σ	18,35	-	11,5	0,31	6,9	1,7	14,6	4,3	6,0	2,5	6,8	8,3	6,4	1,5	-	2,7	0,7	1,3	-	1,1

Tab. 3

Cephalexinkonzentrationen nach einmaliger Gabe von 1 g im Serum und in der Galle der T - D r a i n a g e . Die Konzentrationen sind in cmg/ml angegeben.

Die Tabelle Nr. 3 demonstriert in übersichtlicher Form die Cephalalexinkonzentrationen im Verlauf von 10 Stunden im Serum und in der fließenden Galle.

Eine annähernde MHK für ansprechbare Stämme wurde nach einer Dosierung von 1 g Cephalalexin per os im Serum neunmal erreicht.

Die Gipfelwerte im Serum traten viermal erst nach Ablauf von drei Stunden auf. Hierfür kann eine verzögerte Resorption in der postoperativen Phase bei liegendem T-Drain, das zweifellos eine Irritation des Darmes auslöst, verantwortlich gemacht werden.

Cephalalexin ist gallengängig. Die im Gallensaft bestimmten Konzentrationen bewegten sich zwischen

1,6 mcg/ml und 13 mcg/ml und betrugen im Durchschnitt 6,3 mcg/ml. Höhere Konzentrationen von 9 mcg/ml bis 13 mcg/ml wurden viermal erzielt.

Für die relativ niedrigen Konzentrationen dürfen einerseits die oben beschriebene Resorptionsstörung in der postoperativen Phase bei liegendem T-Drain und andererseits die funktionelle Schädigung der Leber erklärend herangezogen werden. Bei sieben Untersuchten lag nämlich ein Ikterus vor und bei der Hälfte der Fälle fanden sich deutlich pathologische Leberwerte bei den Laboratoriumsuntersuchungen.

ZEITLICHE VERSCHIEBUNG DER KONZENTRATIONSMAXIMA

In der Tabelle 4 sind die Konzentrationsmaxima des Cephallexin im Serum und in der Galle im zeitlichen Zusammenhang dargestellt.

Zahl der Untersuchungen	Archiv-Nr.	Serum in Minuten	Galle in Minuten	Differenz d.Serum-u. Gallenmaxima in Minuten
Nr. 1	NK 962/70	60	180	120
Nr. 2	NK 12085/69	60	360	300
Nr. 3	NK 1260/69	180	300	120
Nr. 4	NK 2973/70	60	180	120
Nr. 5	NK 471/70	120	240	120
Nr. 6	NK 242/70	30	60	30
Nr. 7	NK 1309/70	180	300	120
Nr. 8	NK 3730/70	120	300	180
Nr. 9	NK 1327/70	60	180	120
Nr. 10	NK 1859/70	240	240	0
	Ø	111,0	234,0	124,0

Tab. 4

Konzentrationsmaxima im Serum und in der Galle der T-Drainage nach Gabe von 1 g Cephallexin

Die Zeitverschiebung zwischen dem Auftreten des Gipfelwertes im Serum und in der Galle beträgt durchschnittlich zwei Stunden. Das war bei sechs von zehn Untersuchungen, also bei 60 % der Fall. Zweimal wurde ein zeitlicher Unterschied von je drei und fünf Stunden eruiert (Nr. 2 und Nr. 8).

Ergänzend zu der Feststellung, daß das Konzentrationsmaximum in der Galle verständlicherweise später auftritt, wird im folgenden auf einzelne Konzentrationsmaxima im Serum und Gallensaft eingegangen, die sich untypisch verhalten haben. Die zeitliche Differenz der Konzentrationsmaxima des Cephallexin in Serum und in der fließenden Galle stimmt mit den jetzt veröffentlichten Untersuchungen von BROGARD et al (2) überein.

Bei der Untersuchung Nr. 2 fällt eine von der Norm abweichende Kurve der Serumkonzentration auf (Abb. 4). Bei dieser Untersuchung werden zwei Konzentrationsmaxima gefunden, und zwar nach einer und sechs Stunden, mit Gipfel von 10,5 mcg/ml bzw. 10,8 mcg/ml. Dieser veränderte Kurve ist wohl durch eine verzögerte Resorption im Duodenum in der postoperativen Phase zu erklären. Auf ähnliche Verlaufskurven wird später noch hingewiesen werden. Durch diese veränderte Serumkonzentrationskurve ist die Gallenkonzentrationskurve entsprechend abweichend.

In der Abb. 8 kommt die zeitliche Verschiebung der Konzentrationsmaxima im Serum und in der fließenden Galle bei der graphischen Darstellung nicht zum Ausdruck, weil der zeitliche Abstand der Gallenentnahmen von drei Stunden den Gipfelwert der Gallenkonzentration nicht zuverlässig erfaßte.

Zu Abb. 12 ist zu sagen, daß die Konzentrationsmaxima im Serum und in der Galle nur scheinbar zusammenfallen, weil die Konzentrationsspitze im Serum infolge des Zeitabstandes der Bestimmungen nicht ermittelt wurde.

Der GEHALT DES CEPHALEXIN IN DER GALLE

Es ist selbstverständlich, daß die Konzentration in der Galle in einer gewissen Abhängigkeit zur Serumkonzentration steht. In der Tabelle 5 sind die Gipfelwerte im Serum und in der Galle verzeichnet.

Anzahl der Untersuchungen	Serum mcg/ml	Galle mcg/ml	Differenz	Maximale Gallekonz. i. % d. max. Serumkonz.
Nr. 1	11,0	4,5	- 6,5	41,0 %
Nr. 2	10,5	2,8	- 7,7	27,0 %
Nr. 3	11,0	12,0	+ 1,0	110,0 %
Nr. 4	12,8	6,4	- 6,4	50,0 %
Nr. 5	30,0	13,0	- 17,0	43,0 %
Nr. 6	36,0	2,3	- 33,7	6,4 %
Nr. 7	18,4	10,0	- 8,4	55,0 %
Nr. 8	15,2	2,2	- 13,0	14,5 %
Nr. 9	15,4	9,0	- 6,4	59,0 %
Nr. 10	6,4	1,6	- 4,8	25,0 %
Ø	16,7	6,4	10,3	41,1 %

Tab. 5

Maximalwerte der Serum- und Gallekonzentrationen.

Konzentrationen in mcg/ml angegeben.

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß die durchschnittliche Gipfelkonzentration im Serum 16,7 mcg/ml und der Galle 6,4 mcg/ml betrug. Die Konzentration in der fließenden Galle betrug beim Vergleich der Maximalwerte 41 % des Serums.

Eine Abhängigkeit der Konzentration in der Galle von der Leberfunktion muß sicher angenommen werden. Als Beleg hierfür werden die Untersuchungen Nr. 6, 8 und 10 mit 6,4 %, 14,5 % und 25,0 % Konzentration in der Galle angeführt.

Bei diesen drei Patienten wurden schwerwiegende histologische Schäden der Leber nachgewiesen (Cholangitis, Verfettung und Leberzellnekrosen, Lebercirrhose mit Ascites, Cholangitis mit chronisch progredientem hepatitischem Befund). Diese Befunde stimmen mit den Untersuchungen der Cephalalexinkonzentration in der Blasengalle überein. Hier betrug bei vorliegendem Leberschaden und schwerwiegenden Veränderungen der abführenden Gallenwege die durchschnittliche Konzentration des Antibiotikum nur 2,6 mcg/ml, bei einer durchschnittlichen Konzentration im Serum von 9,3 mcg/ml.

Nur bei pathologisch-anatomisch nicht nennenswert veränderter Leber und zarten Gallenblasen fanden sich in der konzentrierten Blasengalle höhere Konzentrationen von 21,4 mcg/ml gegenüber 12,7 mcg/ml im Serum (Tab. 2).

Die im Tierversuch ermittelten um das Vielfache höheren Cephalalexinkonzentrationen in der fließenden Galle (HUGH et al.) wurden nicht gefunden, es sei denn, man würde den Zeitpunkt der Bestimmung nach einmaliger Gabe so verlegen, daß die Serumkonzentration bereits ausgeschieden wäre und die der verzögerten Konzentrationsspiegel in der Galle noch vorhanden wären (s. Abb. 3 - 12).

II,4 KONZENTRATIONSBESTIMMUNGEN IN DER FLIESSENDEN GALLE UNTER EINER DAUERMEDIKATION VON 1 g CEPHALEXIN IM SECHSSTÜNDLICHEN ABSTAND

In einer weiteren Versuchsanordnung bekamen fünf Träger von T-Drainagen der vorigen Gruppe, nämlich die Untersuchungen Nr. 1, Nr. 3, Nr. 5, Nr. 8 und Nr. 10 im Anschluß an die einmalige Gabe von 1 g Cephalalexin eine Dauermedikation verabreicht. Es wurden täglich 1 g Cephalalexin im sechsständlichen Abstand verabfolgt, und zwar um 6, 12, 18 und 24 Uhr.

Die Galle wurde in zwölfstündigen Sammelportionen morgens und abends aufgefangen, eine Probe daraus entnommen und die Cephalalexinkonzentration darin bestimmt.

Die Dauer der Untersuchungen schwankt zwischen ein bis zwei Tagen. Im folgenden sind die Ergebnisse dieser Untersuchung tabellarisch dargestellt.

Zahl der Untersuchung	S t u n d e n			
	12	24	36	48
Nr. 1	1,4	3,2	-	-
Nr. 3	6,4	12,0	13,0	0,4
Nr. 5	1,6	7,7	4,5	4,5
Nr. 8	0,5	0,8	0,1	
Nr. 10	3,8	0,8	3,2	0,1
Ø	2,9	4,9	5,2	

Tab. 6

Cephalalexinkonzentration in der fließenden Galle unter einer Dauermedikation von sechsstündlich 1 g, während einer Zeiteinheit von 12 bis 48 Stunden. Die Konzentrationen sind in mcg/ml angegeben.

Die Konzentrationen in den Sammelportionen von 12 Stunden betrugen etwa 5,0 mcg/ml. Sie waren gegenüber den Maximalwerten von 6,4 mcg/ml kaum erniedrigt (s. Tab. 5, 6). Diesem Umstand darf entnommen werden, daß kein nennenswerter Abbau des Cephalalexin im Auffangbeutel stattgefunden hat. Eine Akkumulation darf aufgrund der bisherigen Ausführungen verneint werden. Eine Ausscheidungsstörung, die zur Akkumulation führen könnte, hat bei den Untersuchten nicht vorgelegen.

Eine Inaktivierung der Cephalalexinkonzentrationen in Auffangbeutel durch das alkalische Lebersekret und den Beutel selbst ist unwahrscheinlich. Ein gewisser Abbau durch die Zimmertemperatur im Verlauf von 12 Stunden von 10 bis 20 % kann nicht ausgeschlossen werden. Bezüglich der Konzentrationshöhe ergab sich, wie in den Vorversuchen, eine Abhängigkeit zur Leberfunktion.

III CEPHALEXINBESTIMMUNGEN IM KNOCHENMARK

III,1 METHODIK

Als weiteres wurde Material aus der Knochenmarkhöhle untersucht.

Hierbei wurde wie folgt vorgegangen :

Patienten, die wegen einer Fraktur zur Osteosynthese gelangten, wurde durch ein Bohrloch ein Markdrain gelegt, das an eine Redondrainage angeschlossen wurde. Markdrainagen wurden bei sechs Küntscher-Nagelungen; drei Plattenosteosynthesen (hier durch ein Bohrloch), zwei Schenkelhalsnagelungen und bei zwei Amputationen angelegt.

Es wurde wie bei der vorhergehenden Versuchsserie 1000 mg Cephalalexin per os gegeben und versucht, in möglichst kurzen Zeitabständen genügend Material für eine Cephalalexinbestimmung in den Flaschen der Redondrainagen zu gewinnen. In einigen Fällen konnte nicht genug Sekret gewonnen werden, hierbei wurde auf eine Dauermedikation übergegangen, d.h. es wurde sechsstündlich 1 g Cephalalexin bis zu einer Gesamtdosis von 3 g verabreicht und eine einmalige Bestimmung der Cephalalexinkonzentration in der Sammelportion der Redonflasche durchgeführt. Die Untersuchungen mußten, da diese Drainagen nur für ca. 12 - 18 Stunden ergiebig sind, noch am Operationstag durchgeführt werden. Hierbei sind natürlich alle Nachteile, die durch eine Narkose, die sich häufig über Stunden hinzog, und durch den Operationsstreß, hervorgerufen werden, für Resorption und Ausscheidung verbunden. Die Konzentrationskurven haben einen anderen Verlauf, als etwa die der Normalserumspiegel oder der Gallen. Sie sind zum Teil auch uneinheitlich, sodaß sie bei jeder Untersuchung, bei der auch Serumkonzentrationen bestimmt werden, einzeln angeführt werden.

III,2 UNTERSUCHUNGSBERICHTE

Nr. 1

Patient R., D., geb. 25.1.45 Nr. NK 12955/69

J.A. :

Der 24-jährige Patient kam mit seinem PKW ins Schleudern und fuhr gegen einen Laternenpfahl. Etwa in Schaftmitte des linken Oberschenkels Fraktur. Sonstige Anamnese unauffällig.

Operation am 8.12.1969.

Operationsbericht auszugsweise :

... Küntscher-Marknagelung nach Aufbohrung. Durch das Bohrloch wird ein Markdrain geschoben.

Postoperativ erhält der Patient : 500 ml Infusion.

Diurese : 750 ml, Kreislauf stabil, kein Fieber.

Laborwerte :

Hb 10,8 g %, Hkt 33 %, Ery 3,98 Mill/mm³. Leuko 5800 /mm³, Harnstoff 43 mg %, Kreatinin 1,2 mg %, Gesamteiweiß 6,41 g %, Urinstatus unauffällig.

Proben aus dem Markdrain wurden um 15, 16, 17, 19, 21 und 23 Uhr entnommen.

Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung wurde um 16, 17, 19 und 21 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse sind der Abb. 14 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 2

Patientin M., R., geb. 25.11.37 Nr. NK 1358/69

J.A. :

Die 32-jährige Patientin wurde als Mitfahrerin in einen Verkehrsunfall verwickelt. Eine Oberschenkelfraktur wurde festgestellt.

Sonstige Anamnese : Als Kind Diphtherie, Mumps, Masern, Pertussis. 1967 Entfernung einer Cyste aus der linken Mamma, 1969 ein gutartiger Tumor aus der rechten Mamma.

Konzentrationskurve des
Patienten R., D

Nr. NK 12955/69

NK 12955/70 (Knochen)

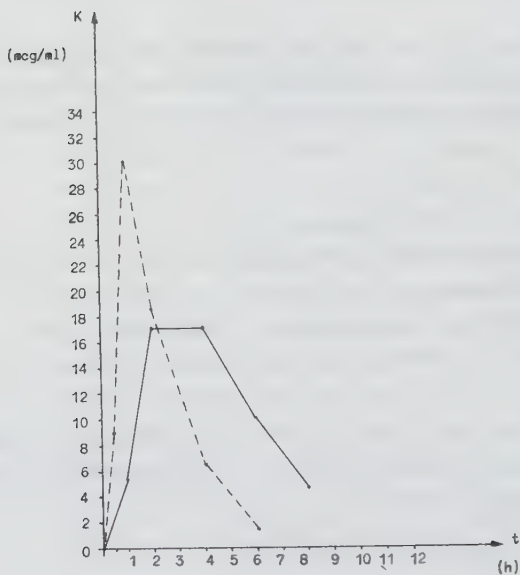


Abb. 14

K = Konzentration v.
Cephalexin

Konzentrationskurve des
Patienten M., R

Nr. NK 1358/69

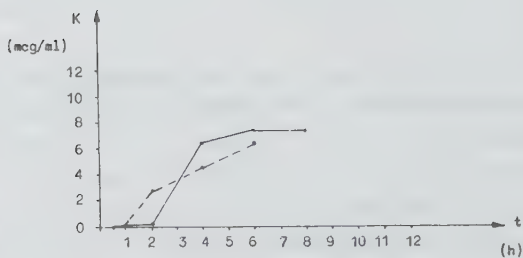


Abb. 15

— Knochen
--- Blut

Operation am 6.1.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Küntscher-Nagelung nach Aufbohrung.

Laborwerte :

Hb 5,2 g %, Hkt 15 %, Ery 1,81 Mill/mm³, 23 Uhr.

Hb 6,2 g %, Hkt 13 %, 7.1.70.

8 Uhr : Hb 7,6 g %, Hkt 27 %, Ery 2,2 Mill/mm³, K⁺ 3,9 mVal/l, Na⁺ 138 mVal/l, Cl⁻ 108 mVal/l, Blutzucker 101 mg %, Harnstoff 40 mg %, Kreatinin 0,8 mg %. Gesamteiweiß 4,8 g %.

Zur Zeit der Untersuchung war die Patientin nüchtern.

Infusion : 500 ml Rheomcrödex 10 %, 500 ml Tutfusin, 2 Blutkonserven.

Der Blutdruck zeigte anfangs hypotone Werte, ab 13 Uhr ausreichend und stabil.

Diurese : 700 ml, leichte Temperaturen.

Am 6.1.70 wurde der Patientin um 19 Uhr 1 g Cephalixin oral verabreicht. Es wurden um 19, 20, 21, 23, 1, 3 und 2 Uhr Proben aus dem Markdrain entnommen.

Ebenfalls wurde Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung um 19, 20, 21, 23 und 1 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse sind auf der Abb. 15 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 3

Patientin M., B., geb. 15.9.87

Nr. NK 5516/70

J.A. :

Die 82-jährige Patientin wurde am 27.5.70 nach einem Verkehrsunfall stationär aufgenommen. Sie zog sich dabei :
1. eine Beckenfraktur, 2. eine pertrochantere Schenkelhalsfraktur links und 3. eine komplette Unterschenkelfraktur zu.
Sonstige Anamnese : 1923 Tbc der Lunge, seit 1928 einen Nabelbruch, seit einigen Jahren Altersdiabetes.

Operation am 1.6.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Operative Versorgung eines pertrochantren Oberschenkeltrümmerbruches mit Pohl'scher Trag- und Zugschraube. In die Pohl'sche Schraube wird ein Markdrain gelegt.

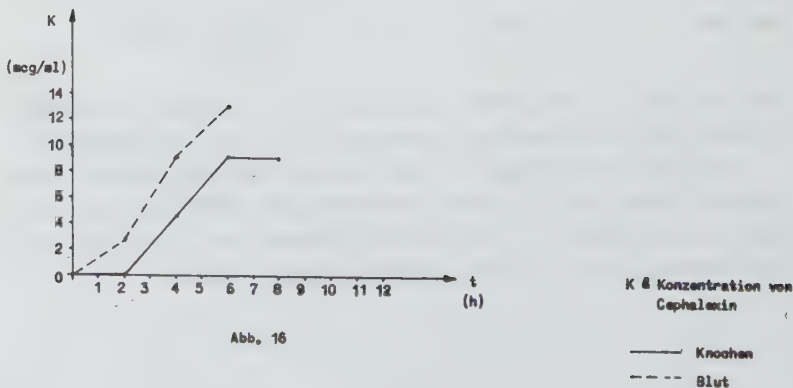
Laborwerte :

Hb 11,3 g %, Hkt 33 %, Ery 3,55 Mill/mm³, K⁺ 3,8 mVal/l, Na⁺ 141 mVal/l, Cl⁻ 106 mVal/l, Harnstoff 114 mg %, Kreatinin 2,9 mg %, Gesamteiweiß 5,4 g %, Urinstatus unauffällig.

Fraktionierte Materialentnahme aus dem Markdrain um 17, 19, 21, 23 und 1 Uhr.

Blut zur Konzentrationsbestimmung wurde um 17, 19, 21 und 23 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse können der Abb. 16 und der Tab. 7 entnommen werden.



Nr. 4

Patient U., J., geb. 23.1.49

Nr. NK 376/70

J.A. :

Der 21-jährige Patient wurde am 10.1.70 stationär aufgenommen. Bei einem Verkehrsunfall zog sich der Patient eine Schrägfraktur des linken Femur zwischen dem oberen und mittleren Drittel zu.

Die sonstige Anamnese ist unauffällig.

Operation am 19.1.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Aufbohren und Einschlagen eines Küntscher-Nagels und Einlegen eines Markdrain.

Der Patient erhielt am Operationstag :

500 ml Haemaccel, 500 ml Macrodex 6 %, 500 ml Laevulose 5 %, 2 Konserven Blut.

Diurese 1150 ml, Kreislauf stabil, kein Fieber.

Laborwerte :

Hb 8 g %, Hkt 29 %, Ery 2,51 Mill/mm³, Leuko 7100 /mm³,

K⁺ 4,5 mVal/l, Na⁺ 135 mVal/l, Cl⁻ 97 mVal/l,

Harnstoff 42 mg %, Kreatinin 0,9 mg %, Gesamteiweiß 5,32 g %, Urinstatus unauffällig.

Der Patient erhielt am 19.1.70 um 17 Uhr 1 g Cephalixin per os.

Fraktionierte Materialentnahme um 17, 18, 19, 20, 22 und 24 Uhr.

Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung wurde um 17, 18, 19, 20, 22 und 24 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung können der Abb. 17 und der Tab. 7 entnommen werden.

Nr. 5

Patientin M., S., geb. 2.12.07

Nr. NK 7254/70

J.A. :

Die 62-jährige Patientin wurde am 17.7.1970 über unsere Rettungsstelle aufgenommen, nachdem sie zu Hause auf die linke Seite gestürzt war und sich eine komplette linksseitige Unterschenkelfraktur zugezogen hatte.

Die sonstige Anamnese ergibt die üblichen Kinderkrankheiten. 1925 wurde eine Schilddrüsenoperation durchgeführt. Sonst sei die Patientin nie ernstlich krank gewesen.

Operation am 22.7.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Nach Aufbohrung der Markhöhle mißlingt die Küntscher-Nagelung wegen Dislokation, sodaß eine Druckplattenosteosynthese durchgeführt wurde. Durch das Bohrloch wird ein Markdrain geschoben. Postoperativ bekam die Patientin 1500 ml Infusion (Glucose 10 %), 2 x 500 ml Tutofusin L 10. Die Patientin hat während der Cephaloxingabe lediglich 150 ml Tee über 8 Stunden verteilt getrunken.

Diurese : 2050 ml.

Kreislauf stabil, kein Fieber.

Laborwerte :

Hb 12,6 g %, Hkt 35 %, Ery 4,08 Mill/mm³, Leuko 7900 /mm³, Harnstoff 24 mg %, Kreatinin 0,9 mg %, Gesamteiweiß 6,9 g %, Blutzucker 104 mg %, Urinstatus o.B.

Die Patientin erhielt um 17/30 am 22.7.70 1 g Cephaloxin per os.

Proben aus dem Markdrain wurden um 18/30, 20/30, 0/30 und 2Y30 Uhr entnommen.

Blut zur Serumkonzentrationsbestimmung wurde um 18/30, 20/30, 22/30 Uhr abgenommen.

Die Ergebnisse können der Abb. 18 und der Tab. 7 entnommen werden.

Konzentrationskurve des
Patienten U., J

Nr. NK 376/70

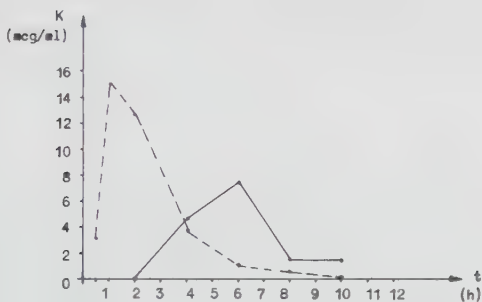


Abb. 17

K = Konzentration von
Cephalexin

— Knochen
--- Serum

Konzentrationskurve des
Patienten M., S

Nr. NK 7254/70

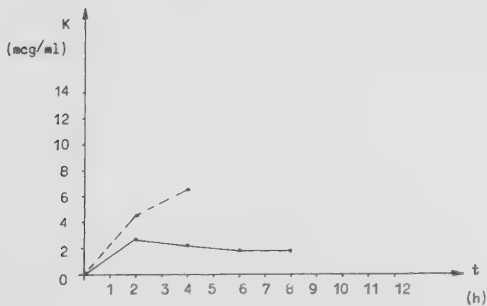


Abb. 18

Nr. 6

Patientin K., W., geb. 30.6.89

Nr. NK 6008/70

Die 81-jährige Patientin wurde am 13.6.70 stationär aufgenommen.

J.A. :

Die Patientin ist in der Wohnung gestürzt und hat sich dabei eine Fraktur des Femurhalses und des rechten Humerus-schafts zugezogen.

Sonstige Anamnese : Diphtherie, schwarze Pocken.

Operation am 16.6.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Lateraler, pertrochanterer und subtrochanterer Schenkelhalstrümmerbruch rechts und subkapitale Humerusfraktur rechts. Durch Anlegen einer Pohl'schen Laschenschraube Stabilisierung. Die Drainage wurde durch die Pohl'sche Schraube ins Mark des Schenkelhalses gelegt.

Laborwerte :

Hb 12,4 g %, Hkt 38 %, Ery 4,02 Mill/mm³, Leuko 9300 /mm³, Blutzucker 92 mg %, Cl⁻ 110 mVal/l, K⁺ 4,05 mVal/l, Na⁺ 142 mVal/l, Harnstoff 46 mg %, Kreatinin 0,8 mg %.

Die Patientin bekam um 16 Uhr 1 g Cephalexin per os verabreicht. Proben aus dem Markdrain wurden um 16, 18, 20, 22 und 24 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse können der Abb. 13 und der Tab. 7 entnommen werden.

Nr. 7

Patient K., W., geb. 18.2.00

Nr. NK 4176/70

Der Patient wurde am 26.4.70 stationär aufgenommen.

J.A. :

Claudicatio intermittens, im Januar 1970 war der rechte Fuß livide verfärbt. Gangrän der rechten Ferse.

Sonstige Anamnese : Kinderkrankheiten sind nicht bekannt. 1931 Ulcusperforation (Operation), 1942 erneut Ulcusperforation.

Operation am 2.6.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Typische Oberschenkelamputation rechts wegen Gangrän. Einlegen eines Markdrain in die offene Markhöhle.

Röntgenbefund :

Die translumbale Aortographie ergab einen kompletten Verschuß der Aorta lumbalis in Höhe der Bifurkation rechts.

Es wurde am 2.6.70 um 15 Uhr 1 g Cephalixin per os verabreicht. Proben aus dem Markdrain wurden um 15, 17, 19 und 21 Uhr entnommen.

Das Ergebnis kann der Abb. 13 und der Tab. 7 entnommen werden.

Nr. 8

Patient R., W., geb. 28.7.06

Nr. NK 4445/70

Der 64-jährige Patient wurde am 27.4.70 stationär aufgenommen.

J.A. :

Durch einen Sturz zog sich der Patient eine Unterschenkeltrümmerfraktur rechts zu.

Sonstige Anamnese : 1920 Poliomyelitis, 1939 Erfrierungen beider Beine, seit 1969 ist der Patient 45 % erwerbsunfähig wegen Schwäche in den Beinen und rheumatischer Beschwerden im Schulter- und Beckengürtel.

Operation am 29.4.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Es wird eine Plattenosteosynthese angelegt und durch ein Bohrloch ein Markdrain gelegt.

Laborwerte :

Hb 13,4 g %, Hkt 44,4 %, Ery 4,02 Mill/mm³, Leuko 8500 /mm³, Harnstoff 34 mg %, Kreatinin 0,9 mg %, Gesamteiweiß 7,9 g %.

Der Patient bekommt um 16/30 Uhr 1 g Cephalixin per os verabreicht.

Proben aus dem Markdrain werden um 16/30, 17/30, 18/30, 22/30 und 0/30 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse sind der Abb. 13 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 9

Patientin M., K., geb. 28.7.15

Nr. Nk 3850/70

J.A. :

Die 54-jährige Patientin wurde am 12.4.1970 nach einem Verkehrsunfall eingeliefert.

Aufnahmebefund :

1. Trümmerfraktur des rechten distalen Femurdrittels.
2. Tibia-Fibulafaktur.
3. Femurschaftfraktur links.

Weiterhin hatte die Patientin eine Schädelprellung mit einer Kopfplatzwunde und eine Thoraxprellung.

Operation am 12.5.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Operative Versorgung einer distalen Femurschaftfraktur mit Winkel- und T-Platten und Spongiosaschrauben. Durch ein Bohrloch wird ein Markdrain eingelegt.

Um 15 Uhr wird der Patientin, die um 13/45 aus dem Operationssaal kam, 1 g Cephalixin per os gegeben.

Abnahmen aus dem Markdrain erfolgten um 15, 17, 19, 21 und 23 Uhr. Die Patientin erhielt in der Zeit der Untersuchung 1500 ml Infusion und es wurde eine Blutkonserve transfundiert. Urinausscheidung : 1700 ml.

Laborwerte :

Hb 10,0 g %, Hkt 29 %, Erx 3,29 Mill/mm³, K⁺ 4,15 mVal/l, Na⁺ 140 mVal/l, Cl⁻ 104 mVal/l, Gesamteiweiß 6,5 g %, Harnstoff 45 mg %, Kreatinin 0,9 mg %, Urinstatus unauffällig.

Die Ergebnisse sind der Abb. 13 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 10

Patient A., H., geb. 18.11.46

Nr. NK 6539/70

J.A. :

Der Patient hatte sich beim Fußballspiel eine komplette Unterschenkelfraktur des rechten Beines zugezogen.

Sonstige Anamnese : KK Scharlach; vor einem Jahr Tonsillektomie. Nikotin 12 Zigaretten täglich.

Operation am 30.6.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Einschlagen eines 37 cm langen und 13 mm breiten Küntscher-Nagels in die Tibia. Durch das Bohrloch wird ein Markdrain in den Nagel gelegt.

Der Patient bekommt um 18 Uhr 1 g Cephalexin per os, anschließend werden Proben aus dem Markdrain um 18, 20, 22 und 24 Uhr entnommen. Danach wird zu einer Dauermedikation übergegangen. Der Patient bekommt 4 g Cephalexin täglich. Am 1.7.70 wird um 6 Uhr und um 18 Uhr noch Markflüssigkeit entnommen.

Laborwerte :

Hb 12,1 g %, Hkt 38 %, Ery 4,07 Mill/mm³, Leuko 5900/mm³, K⁺ 4,2 mVal/l, Na⁺ 136 mVal/l, Cl⁻ 101 mVal/l, Gesamteiweiß 7,2 g %. Urinstatus unauffällig.

Die Ergebnisse sind der Abb. 13 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 11

Patientin D., A., geb. 17.2.02

Nr. NK 6709/70

J.A. :

Die 62-jährige Patientin wurde am 1.7.1970 von einem Auto beim Überqueren einer Straße angefahren, sie zog sich dabei eine linksseitige Oberschenkelchaftfraktur zu.

Anamnestisch ist eine Beckenbodenplastik wegen eines Uterusprolaps bekannt. 1959 wurde eine Kur wegen eines bestehenden Asthma bronchiale durchgeführt. 1968 ist eine Cholecystektomie durchgeführt worden.

Operation am 6.7.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Es wird ein Küntscher-Nagel nach Aufbohren eingeschlagen. Einlegen eines Karkdrains. Die Patientin ist während des Operationstages nüchtern. Sie bekommt 1500 ml Infusion (Tutofusin L 10). Der Kreislauf ist stabil, es besteht kein Fieber. Die Diurese beträgt 750 ml.

Laborwerte :

Hb 9,5 g %, Hkt 28 %, Ery 2,98 Mill/mm³, Leuko 8400/mm³, Blutzucker 95 mg %, Harnstoff 67 mg %, Kreatinin 0,9 %, Gesamteiweiß 6,10 g %.

Als weiteres Medikament erhält die Patientin 0,25 mg Lanicor i.v. Um 17 Uhr bekommt die Patientin 1 g Cephalexin oral verabreicht. Proben aus dem Markdrain werden um 17, 19, 21, 23 und 1 Uhr entnommen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind der Abb. 13 und der Tab. 7 zu entnehmen.

Nr. 12

Patient L., G., geb. 16.8.15

Nr. NK 502/70

Die Aufnahme des Patienten erfolgte am 27.5.70 aufgrund von Durchblutungsstörungen im linken Bein und nach einer Thrombophlebitis links bei bestehendem Diabetes mellitus.

J.A. :

Im Februar 1970 lag der Patient wegen einer Thrombose im linken Bein in einem auswärtigen Krankenhaus (7 Wochen), dabei soll ein früher durchgemachter Herzinfarkt festgestellt worden sein.

Sonstige Anamnese : Als Kind Masern und Diphtherie, 1924 Appendektomie, 1942 Granatsplitterverletzung der rechten Hand, 1945 Magengeschwüre röntgenologisch festgestellt, seitdem ständig Magenbeschwerden, 1957 Diabetes mellitus festgestellt, 1967 wegen Magengeschwüren und zur Einstellung des Diabetes in stationärer Behandlung.
Operation am 12.6.1970.

Operationsbericht auszugsweise :

... Amputation an der Grenze vom unteren zum mittleren Drittel des Oberschenkels mittels Lappenschnittes. Einlegen einer Drainage ins Mark des Stumpfes.

Es wird postoperativ 3 g Cephalexin, d.h. 1 g im sechsständlichen Abstand verabreicht.

Material aus dem Markdrain über diese Zeit gesammelt und die Cephalexinkonzentration darin bestimmt.

Das Ergebnis der Bestimmung ist der Tab. 8 zu entnehmen.

Nr. 13

Patientin F., M., geb. 22.8.84

Nr. NK 5796/70

J.A. :

Die Patientin wurde am 1.6.70 stationär wegen Absprengung des rechten medialen Condylus und Tibiskopffraktur aufgenommen. Sie war in ihrer Wohnung gestürzt.

Sonstige Anamnese : 1963 Glaucom-Operation, 1964 Linsenextirpation, 1964 Diabetes mellitus, Durchblutungsstörung im rechten Bein, 1966 Herzinfarkt, Brennen bei Miktion, Nikotin negativ.

Operation am 16.6.1970.

Auszug aus dem Operationsbericht :

... Spongiosa-Schraube am Oberschenkel (rechter Femurcondylus). Spongiosa-Span, Kirschnerdrähte für den Tibiakopf. Nach Andrehen der Spongiosaschraube wird ein Markdrain eingelegt.

Laborwerte :

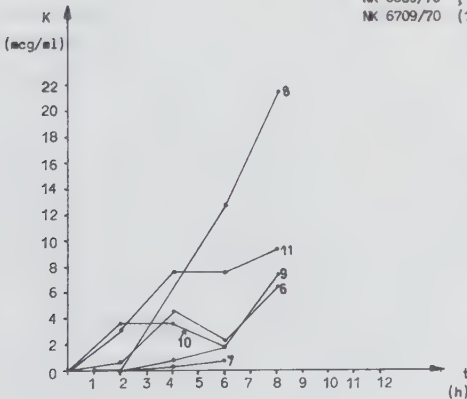
Hb 13,5 g %, Hkt 41 %, Ery 4,05 Mill/mm³, Leuko 11000/mm³,
Blutzucker 132 mg %, Harnstoff 83 mg %, Kreatinin 1,1 mg %, Gesamtprotein 5,7 g %.

Die Patientin erhielt 3 g Cephalexin, d.h. in sechsstündlichen Abständen 1 g Cephalexin. Während dieser Zeit wurde das Material aus dem Markdrain gesammelt. Hiervon wurde eine Probe zur Konzentrationsbestimmung entnommen.

Das Ergebnis kann der Tab. 8 entnommen werden.

Konzentrationskurven der Patienten
mit folgenden Aufnahme-nummern:

NK 6008/70 (6)
NK 4176/70 (7)
NK 4445/70 (8)
NK 3850/70 (9)
NK 6539/70 (10)
NK 6709/70 (11)



K ≙ Konzentration von
Cephalexin

Abb. 13

III,3 DISKUSSION

ERGEBNISSE DER CEPHALEXINBESTIMMUNGEN IM KNOCHENMARK

Die Resultate der Untersuchungen sind den Tabellen 7 und 8 zu entnehmen. Zu der Tabelle 7 ist zu sagen, daß bei den Untersuchungen Nr. 1 bis Nr. 5 die Konzentrationen im Serum und in der Drainageflüssigkeit aus dem Knochenmark bestimmt wurden und bei den übrigen Untersuchungen nur die Spiegel in den Drainageflaschen untersucht wurden.

Nr.	Aufn.-Nr. NK	Material	Zeit in Stunden							
			1	2	3	4	5	6	7	8
1	12955/69	Serum Knochen	30,0 5,3	18,4 17,0	./. ./.	6,4 17,0	./. ./.	1,4 10,0	./. ./.	./. 4,5
2	1358/69	Serum Knochen	0,1 0,2	2,7 0,3	./. -./.	4,6 6,4	./. ./.	6,4 7,6	./. ./.	./. 7,6
3	5516/70	Serum Knochen	./. ./.	2,7 0,1	./. ./.	9,1 4,5	./. ./.	12,8 9,1	./. ./.	./. 9,1
4	376/70	Serum Knochen	0,0 15,2	0,0 12,8	./. ./.	4,6 3,8	./. ./.	7,6 1,1	./. ./.	1,6 0,6
5	7254/70	Serum Knochen	./. ./.	4,5 2,7	./. ./.	6,4 2,2	./. ./.	./. 1,9	./. ./.	./. 1,9
6	6008/70	Knochen	./.	0,6	./.	4,5	./.	2,25	./.	6,4
7	4176/70	Knochen	./.	0,0	./.	0,2	./.	0,8	./.	./.
8	4445/70	Knochen	0,1	0,1	./.	./.	./.	12,8	./.	21,6
9	3850/70	Knochen	./.	0,0	./.	0,8	./.	1,9	./.	7,6
10	6539/70	Knochen	./.	3,8	./.	3,8	./.	2,2	./.	./.
11	6709/70	Knochen	./.	3,2	./.	7,7	./.	7,7	./.	9,4

Tab. 7

Konzentrationen im Serum und in der Drainageflüssigkeit aus dem Knochenmark nach Gabe von 1 g Cephalixin über eine Zeitdauer von 8 Stunden. Konzentration in mcg/ml angegeben

Untersuchung	mcg/ml
Nr. NK 6008/70	6,4
Nr. NK 5796/70	9,1
Nr. NK 502/70	2,25
Nr. NK 6539/70	10,9
N = 4	M = 7,13

Tab. 8

Cephalexinkonzentration im Knochenmark nach einer Dauermedikation von 3 g Cephalexin im 6-stündlichen Abstand aus der Drainage. Die Konzentration ist in mcg/ml angegeben

Bei der Betrachtung der Werte ist festzustellen, daß die Konzentrationsgipfel im Allgemeinen im Knochenmark verspätet auftreten. Nach Ablauf von 4 bis 9 Stunden fanden sich durchschnittliche Konzentrationen von 5,2 bis 7,5 mcg/ml. Die Werte bewegten sich zwischen 0,8 mcg/ml und 21,6 mcg/ml. Zweimal wurden Konzentrationen über 12,5 mcg/ml erreicht.

In der folgenden Zusammenstellung der Tabelle 9 sind die Maximalwerte im Serum und in der Drainageflüssigkeit aus dem Knochenmark zusammengestellt, um einen Einblick in die Diffusion in das Knochenmark zu erhalten.

Aufn.-Nr.	Max. Serum-konzentr. mcg/ml	Max. Konzentration i. Knochenm. mcg/ml	Diff.	Max. Konzentration i. Mark %-tural v.d. Serumk.
12955/69	6,4	7,6	= + 1,2	119,0 %
1358/69	4,5	2,7	= - 1,8	60,0 %
5516/70	30,0	17,0	= - 13,0	57,0 %
376/70	15,2	7,6	= - 7,6	50,0 %
7254/70	12,8	9,1	= - 3,7	71,0 %
N = 5	M = 13,8	M = 8,8	M = 5,0	M = 71,4 %

Tab. 9

Maximalwerte im Serum und in der Drainageflüssigkeit aus dem Knochenmark. Weiterhin wird der prozentuale Anteil der Cephalexinkonzentration zur Serumkonzentration angegeben. Konzentration in mcg/ml. Zeitdifferenz in Minuten.

Die durchschnittlichen Maximalwerte im Serum betrugen 13,8 mcg/ml und im Knochen 8,8 mcg/ml, d.h. daß im Knochenmark 71,4 % der Konzentration im Serum erreicht wurde. Demnach kann mit Berechtigung angenommen werden, daß im Knochen höhere Konzentrationen als in der Galle erzielt werden können. Bei gleicher Dosierung und gleicher Methode betrug die durchschnittliche Höhe der Konzentrationsmaxima bei der Untersuchung der Gallengängigkeit im Serum 16,7 mcg/ml.

Dieser Wert lag bei den Untersuchungen über die Knochengängigkeit nur bei 13,8 mcg/ml. Zur Erklärung wird herangezogen, daß die Untersuchungen bei den Gallekranken mit liegender T-Drainage im späteren postoperativen Verlauf und diejenigen bei den Verunfallten mit Knochenbrüchen wegen der nur kurzzeitig ergiebigen Drainage am Operationstag vorgenommen wurden. Daß unter den Nachwehen der Narkose und der Operation am Operationstage selbst Resorptionsstörungen im Darm vorliegen, ist einleuchtend.

Bei den Untersuchungen am Menschen in der postoperativen Phase lassen sich keine absolut konstanten Bedingungen herstellen, sodaß die gesamten Bestimmungen eben unter dieser Einschränkung interpretiert werden müssen. In diesem Sinne wird erwähnt, daß bei einem Patienten, der wegen arteriosklerotischer Durchblutungsstörung amputiert wurde, am Ort der Wirkung, nämlich im Mark des amputierten Schenkels, nur ein Maximum von 0,8 mcg/ml nach sechs Stunden gefunden wurde (Nr. 7, Tab. 7). Das gleiche gilt für eine weitere Oberschenkelamputation wegen arteriosklerotischer Gangrän (Nr. 3 Tab. 8). Bei diesem Patienten wurde nach der Verabreichung von 1 g Cephalaxim im Abstand von sechs Stunden nach einer Gesamtdosis von 3 g in der Sammelportion nur eine Konzentration von 2,25 mcg/ml nachgewiesen.

Die Konzentrationen in den Sammelportionen aus dem Knochenmark anderer Operierter nach einer Medikation von 3 g sind aus der Tabelle 8 ersichtlich. Auch hier wurden durchschnittliche Werte von 7,13 mcg/ml erreicht.

IV UNTERSUCHUNG DER CEPHALEXINKONZENTRATION IM PERITONEALEXSUDAT

Nach den Untersuchungen über die Konzentrationen des Cephalexin in Galle und Knochen folgt jetzt eine Untersuchung der Cephalexinkonzentration im Peritonealexsudat.

IV,1 METHODIK

Bei allen sechs Patienten, die hier untersucht wurden, wurde eine Cholecystektomie durchgeführt. Die Voraussetzungen zur Untersuchung waren dadurch gegeben, daß die Patienten alle bei der Operation eine intraperitoneale Drainage bekommen hatten und der Verlauf des Krankheitsbildes bei allen gleichartig war. Unmittelbar nach der Operation bekamen die Patienten im Abstand von sechs Stunden 1 g Cephalexin als Dauermedikation verabreicht. Das Wundsekret aus dem Peritonealdrain wurde in 12-stündlichen Portionen bis zu 3 Tagen gesammelt. Es wurde aus dem gesammelten Exsudat eine Probe entnommen und die Konzentration des Cephalexin darin bestimmt.

Die postoperative Nachsorge war bei allen Untersuchten gleich, d.h. sie erhielten die übliche Infusionstherapie, ab erstem postoperativen Tag etwas Tee und ab zweitem postoperativen Tag Schelim. Während der Untersuchung bekamen die Patienten lediglich 0,25 mg Lanicor i.v..

IV,2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es werden im folgenden die Ergebnisse der Untersuchungen tabellarisch wiedergegeben.

Aufnahme-Nr.	24 Std.	36 Std.	48 Std.	60 Std.	72 Std.
1.NK 5851/70	5,7				
2.NK 6290/70	6,4	6,4	12,8	7,7	6,4
3.NK 6279/70	5,4	3,2	6,8		
4.NK 5490/70	5,4	9,1	8,7		
5.NK 6208/70	5,4	5,4	7,8		
6.NK 6289/70	9,1	9,1			
Mittelwerte	6,2	6,6	9,0		

Tab. 10

Cephalexinkonzentration im Peritonealexsudat nach Gabe von 1 g Cephalexin im sechsständlichen Abstand während einer Zeit von 24 bis 72 Stunden, Konzentration in mcg/ml.

Der Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß Cephalexin in das Peritonealexsudat eindringt. Die Werte nach 12 Stunden weisen noch keine nennenswerten Spiegel auf. Unter der Dauermedikation von 1 g Cephalexin 6-stündlich sind jedoch in den 12-stündlichen Sammelportionen nach 24, 36 und 48 Stunden durchschnittliche Konzentrationen von 6,2 , 5,6 , bis 9,0 mcg/ml zu finden. Unter Berücksichtigung des Abbaus bei Zimmertemperatur in den Auffangbeuteln, der mit 10 - 20 % eingeschätzt wird, darf angenommen werden, daß bei einer Medikation von 1 g in 6-stündlichen Abständen bei ungestörten Resorptionsverhältnissen wirksame Konzentrationen im Peritonealexsudat zustande kommen.

ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund eigener Untersuchungen ergaben sich bei der peroralen Medikation von 500 bis 1000 mg Cephalexin bei gesunden Probanden folgende Ergebnisse.

Ähnlich dem Verhalten von Penicillin finden sich nach 1 Stunde maximale Konzentrationen von 5,4 bis 16,0 mcg/ml im Serum mit einem Durchschnittswert von 12,6 mcg/ml. Die glomeruläre Ausscheidung erfolgt in 6 - 8 Stunden, sodaß dann im Serum keine wirksamen Konzentrationen mehr nachweisbar sind. Cephalexin wird vollständig und unverändert ausgeschieden.

Nach 1000 mg Serumkonzentration ergeben sich Werte zwischen 22 bis 31 mcg/ml mit einem durchschnittlichen Spiegel von 26,0 mcg/ml.

Die Konzentrationen in den abführenden Harnwegen sind extrem hoch und bewegen sich bei Gipfelkonzentrationen zwischen 2 - 4000 mcg/ml.

In den vorliegenden Untersuchungen wurde Cephalexin im Serum, in der Galle, im Knochenmark und im Peritoneum bestimmt.

Nach einer Medikation von je 1 g Cephalexin in sechsständlichen Abständen nach einer Gesamtdosis von 3 g wurden nach 1 bis 7 Stunden Konzentrationsbestimmungen im Serum und in der Gallenblase durchgeführt. Entsprechend den gefundenen unterschiedlichen Cephalexinwerten und den unterschiedlichen pathologisch-anatomischen Befunden an Leber und abführenden Gallenwegen fanden sich in einer Gruppe durchschnittliche Serumkonzentrationen im Serum von 9,7 mcg/ml und in einer zweiten Gruppe Durchschnittskonzentrationen in Serum von 12,7 mcg/ml.

Aufgrund dieser Befunde muß bei den Patienten, die unmittelbar nach der letzten peroralen Cephalalexinverabreichung zur Operation gelangten, durch den Einfluß von Narkose und Operation eine Resorptionsverzögerung angenommen werden.

Die Konzentrationen in der Gallenblase betrug bei Patienten mit Leberschäden und erheblich pathologisch veränderten Gallenblasen im Durchschnitt um 2,6 mcg/ml. Bei zartwandigen Gallenblasen und Patienten mit gesunder Leber wurden durchschnittliche Konzentrationen von 21,8 mcg/ml angetroffen.

Das Medikament ist demnach leber- und gallengängig.

Eine Konzentrationsanreicherung in funktionierenden Gallenblasen konnte nachgewiesen werden.

Die Bestimmungen der Cephalalexinkonzentrationen in der fließenden Galle, aus einer T-Drainage entnommen ergaben bei 10 Untersuchungen nach 1 g Cephalalexin per os im Serum durchschnittliche Maximalwerte von 16,7 mcg/ml. Die durchschnittlich erreichten Konzentrationsmaxima in der fließenden Galle betrugen 6,4 mcg/ml. Die Konzentrationen im Gallensaft betrugen 41 % des maximalen Serumspiegels. Auch hier wurde eine Konzentrationsabhängigkeit von der Leberfunktion gefunden.

Auch bei einer Dauermedikation von 1 g Cephalalexin in 6-stündlichen Abständen wurden keine höheren Werte in der fließenden Galle bestimmt. Der Durchschnittswert der Konzentrationsmaxima betrug 5,0 mcg/ml.

Bei der Bestimmung des Cephalalexins im drainierten Knochen war ebenso wie bei den Untersuchungen im Gallensaft ein um 1 - 2 Stunden verspätetes Auftreten der Konzentrationsmaxima festzustellen. Die Werte bewegten sich zwischen 0,8 - 21,0 mcg/ml, mit durchschnittlichen Konzentrationswerten von 5,2 - 7,5 mcg/ml. Die durchschnittlichen Gipfel-

werte im Serum machten 13,8 mcg/ml aus, lagen also bei der gestörten Resorption am Operationstage relativ niedrig. Die Konzentration im Knochenmark betrug 71 % der maximalen Serumkonzentration. Bei zwei Arteriosklerotikern, die amputiert wurden, fanden sich verständlicherweise extrem niedrige Werte.

Bei 6 Untersuchungen konnte Cephalixin in der Peritonealflüssigkeit nachgewiesen werden. In Sammelportionen von 12 Stunden fanden sich unter Dauermedikation von 1 g in 6-stündlichen Abständen Werte zwischen 3,2 und 12,8 mcg/ml, die im Durchschnitt 7,2 mcg/ml ausmachten.

Abschließend ist festzustellen, daß Einzeldosen von 500 mg Cephalixin zu niedrig erscheint. Zu empfehlen ist eine Dosierung von 4 g in 24 Stunden, in Einzeldosen von 1 g 6-stündlich oder je 2 g in 12-stündigen Abständen. Die Konzentrationen in den abführenden Harnwegen sind extrem hoch, sodaß empfindliche Erreger abgetötet werden. Cephalixin ist in therapeutischen Dosen in der Gallenblase, in der fließenden Galle, im Knochenmark und im Peritonealexsudat nachweisbar. In der Galle fanden sich 41 % und im Knochen 71 % der Serumkonzentration. Für die unmittelbare postoperative Behandlung ist Cephalixin als peroral verabreichtes Antibiotikum wegen verständlicher Resorptionsstörungen im Duodenum und oberen Dünndarm nicht geeignet; deshalb ist die parenterale Verabreichung von antibiotischen Mitteln in dieser Phase zu bevorzugen.

- 10) KNUDSEN, E.T.,
ROLINSON, G.N.,
STEVENS, S. Brit. med. J. 1961/II, 198.
- 11) KUNIN, C.M. und
FINKELBERG, Z. Oral Cephalexin and Ampicillin : Antimicrobial activity, Recovery in urine, and Persistence in blood of uremic patients. Am. Int. Med. 72, 349 (1970).
- 12) LEVISON, M.E.,
JOHNSONE, W.D.,
THORNHILL, T.S.,
KAYE, D. Blinical and in vitro evaluation of Cephalexin. I. amer. med. Assoc. 209, 1331 (1969).
- 13) MARGET, W.,
DASCHNER, F. Untersuchung zur Anwendung von Cephalexin im Kinderalter. Arzneimittel-Forsch. 19, 1969, 1956.
- 14) MEYERS, B.R.,
KAPLAN, K.,
WEINSTEIN, L. Cephalexin : Microbiological effects and pharmacologic parameters in Man. Clin. Pharmacology and Therapeutics. Vol X, Nr. 6, 1969, 814.
- 15) MÖSSNER, G.,
BPRKER, U.,
EGETMEYER, K.A.,
MAURER, H. Bakteriologische und pharmakokinetische Eigenschaften neuer oraler Cephalosporin-Verbindungen. Arzneimittel-Forsch. 19, 1969, 1949.
- 16) MUGGLETON, P.W.,
CALLAGHAN, C.H.O.,
FOORD, R.D.,
KIRBY, S.M.,
RYAN, D.M. Laboratory appraisal of cephalixin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1968, 359.
- 17) NAUMANN, P. Mikrobiologie und Pharmakologie der Cephalosporine. Int. J. f. Clin. Pharmacol. Sonderheft Juli 1968, 19.
- 18) NAUMANN, P. und
FEDDER, J. Mikrobiologie und Pharmakologie von Cephalexin. Int. J. clin. Pharmacol. Beiheft Oracef, 1969, 6.
- 19) PERKINS, R.L.,
CARLISLE, H.N. and
SASLAW, S. Cephalexin : in vitro bacterial susceptibility; absorption in volunteers and antibacterial activity of sera and urine. Am. J. med. Sc. 256, 122 (1968).

- 20) REGAMEY, C.,
HEITZ, M. und
HUMAIR, L. Cephalalexin und Niereninsuffizienz.
Int. J. clin. Pharmacol.
Beiheft Oracef 1969, 71.
- 21) REUTTER, F.W. und
KRECH, U. Cephalalexin-Spiegel in Galle und
Serum. Int. J. clin. Pharmacol.
Beiheft Oracef, 1969, 77.
- 22) SUCKER, U. Dissertation in Vorbereitung
- 23) SULLIVAN, H.R.,
BILLINGS, R.E. and
MC MAHON, R.E. Metabolism of Cephalalexin - ¹⁴ C
in mice and in rats. I. Antibiot.
22, 195 (1969).
- 24) STEWART, G.T.,
COLES, H.M.T.,
NIXON, H.H.,
HOLT, R.J. Brit. med. J. 1961/II, 200.
- 25) THORNHILL, Th.S.,
LEVISON, M.E.,
JOHNSON, W.D. and
KAYE, D. In vitro antimicrobial acitivity
and human pharmacology of Cepha-
lexin; a new orally absorbed
Cephalosporin C antibiotic.
Appl. Microbiol. 17, 457 (1969).
- 26) WALTER/HEILMEYER Antibiotikafieber, 3. Aufl.,
Georg-Thieme Verl. 1969.
- 27) WELLES, J.S.,
FROMAN, R.O.,
GIBSON, W.R.,
OWEN, N.V.,
ANDERSON, R.C. Toxicology and pharmacology of
Cephalalexin in laboratory animals.
Antimicrobial Agents and Chemo-
therapy 1968, 489.
- 28) WICK, W.E. Cephalalexin, a new orally absorbed
Cephalosporin antibiotic.
Appl. Microbiol. 15, 765 (1967).
- 29) KLEIN, P. Bakteriologische Grundlagen
der chemotherapeutischen
Laboratoriumspraxis
(Berlin-Heidelberg-New York
1957).

Herrn Prof.Dr. med. IRMER möchte ich für die
freundliche Überlassung des Themas und für die
Ratschläge bei der Durchführung meiner Arbeit
danken.

Für die labortechnische Durchführung danke ich dem
Kollegen Herrn U. SUCKER.

L e b e n s l a u f

Am 27.12.1939 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Herbert Lubach und seiner Ehefrau Margarete geb. Feige in Kyritz (DDR) geboren.

Von 1947 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Kyritz und von 1955 bis 1959 die Goethe-Oberschule in Kyritz. Im Mai desselben Jahres legte ich die Reifeprüfung mit der Note "gut" ab. Im gleichen Jahr wechselte ich nach West-Berlin über. Hier mußte von mir ein Ergänzungslehrgang zur Reifeprüfung während einer Dauer von 9 Monaten absolviert werden. Zum Wintersemester 1960/61 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität immatrikuliert. Ich studierte alle Semester in Berlin und bestand im Wintersemester 1966/67 das Staatsexamen mit der der Note "gut".

Anschließend arbeitete ich zwei Jahre als Medizinalassistent und wurde 1969 als Arzt approbiert.

Seitdem arbeite ich als Stationsarzt einer kombinierten Wach- und Intensivpflegestation im Krankenhaus Neukölln.

